

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003 年 10 月 9 日 (09.10.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/082847 A1

(51) 国際特許分類: C07D 307/85, 405/12, 405/14, 413/14, 417/14, A61K 31/343, 31/443, 31/4525, 31/4545, 31/496, 31/506, 31/4439, 31/5377, 31/551, A61P 7/02

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/03807

(22) 国際出願日: 2003 年 3 月 27 日 (27.03.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2002-91686 2002 年 3 月 28 日 (28.03.2002) JP
特願 2002-376158
2002 年 12 月 26 日 (26.12.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 田辺製薬株式会社 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8505 大阪府 大阪市 中央区道修町 3 丁目 2 番 10 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 川口 隆行 (KAWAGUCHI, Takayuki) [JP/JP]; 〒170-0004 東京都 豊島区 北大塚 2-24-5-2005 Tokyo (JP). 赤塚 英則 (AKATSUKA, Hidenori) [JP/JP]; 〒335-0021 埼玉県 戸田市 大字新曽 852-303 Saitama (JP). 飯嶋 徹 (IIJIMA, Toru) [JP/JP]; 〒335-0016 埼玉県 戸田市 下前 1-13-14-305 Saitama (JP). 坪井 康範 (TSUBOI, Yasunori) [JP/JP]; 〒332-0022 埼玉県 川口市 仲町

1-25-405 Saitama (JP). 三井 隆志 (MITSUI, Takashi) [JP/JP]; 〒188-0013 東京都 西東京市 向台町 2-9-9-304 Tokyo (JP). 村上 潤 (MURAKAMI, Jun) [JP/JP]; 〒336-0003 埼玉県 さいたま市 元町 1-15-15-302 Saitama (JP).

(74) 代理人: 青山 葆, 外 (AOYAMA, Tamotsu et al.); 〒540-0001 大阪府 大阪市 中央区城見 1 丁目 3 番 7 号 IMP ビル 青山特許事務所 Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

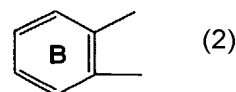
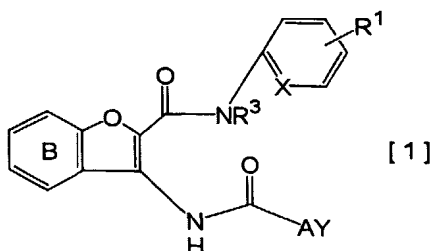
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

[続葉有]

(54) Title: BENZOFURAN DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ベンゾフラン誘導体



(57) **Abstract:** A benzofuran derivative useful in medicines especially as an activated blood coagulation factor X inhibitor. It is a benzofuran derivative represented by the general formula [1]: [1] (wherein X represents -N= or -CH=; Y represents optionally substituted amino, optionally substituted cycloalkyl, or an optionally substituted saturated heterocyclic group; A represents a single bond, a carbon chain optionally having a double bond in the chain or at a chain end, or oxygen; R¹ represents hydrogen, halogeno, etc.; ring B represented by the formula (2) represents an optionally substituted benzene ring; and R³ represents hydrogen, etc.) or a pharmacologically acceptable salt of the derivative.

[続葉有]



WO 03/082847 A1

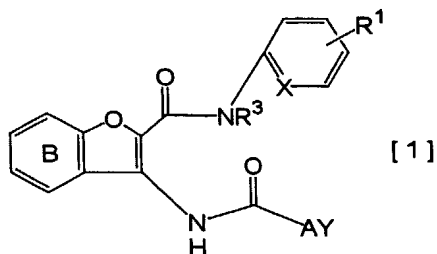


2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

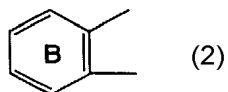
(57) 要約:

本発明は、医薬、特に活性化血液凝固第X因子阻害剤として有用なベンゾフラン誘導体を提供する。

一般式[1]:



(式中、Xは式: $-N=$ または式: $-CH=$ で示される基を示す。Yは置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいシクロアルキル基または置換されていてもよい飽和異項環基を示す。Aは単結合手、鎖中若しくは鎖端に二重結合を有していてもよい炭素鎖または酸素原子を示す。R¹は水素原子、ハロゲン原子等を示す。式:



で表される環Bは、置換されていてもよいベンゼン環を示す。R³は水素原子等を示す。)により表されるベンゾフラン誘導体またはその薬理的に許容しうる塩。

明 細 書

ベンゾフラン誘導体

5

技術分野

本発明は、医薬、特に活性化血液凝固第X因子阻害剤として有用なベンゾフラン誘導体又はその薬理的に許容しうる塩に関する。

10

背景技術

近年、生活習慣の欧米化、高齢化社会の到来などに伴い、心筋梗塞、脳梗塞、末梢動脈血栓症をはじめとする血栓塞栓性疾患は年々増加し、その治療の社会的重要性は益々高まっている。

15

血栓塞栓性疾患の治療法のうち、抗凝固療法は、線溶療法及び抗血小板療法とともに血栓症の治療及び予防における内科的治療法の一端を担っている（総合臨床41：2141-2145，1989）。特に、血栓症の予防においては長期投与に耐えうる安全性と、確実且つ適切な抗凝固活性の発現が必須となる。クマリン誘導体、特にワルファリンカリウムは、唯一の経口抗凝固剤として世界中で繁用されているが、その作用機序に基づく特性から、薬効発現濃度域が狭いにもかかわらず薬効発現までに長時間を要するうえ、血中半減期が非常に長く、さらに薬効用量の個人差が非常に大きい等の理由により抗凝固能のコントロールが難しく（ジャーナル オブ クリニカル ファーマコロジー（Journal of Clinical Pharmacology），1992年，第32巻，p.196-209；ニュー イングランド ジャーナル オブ メディシン（NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE），1991年，第324巻、第26号，p.1865-1875）、また、出血の危険性、悪心、嘔吐、下痢、脱毛等の副作用もあるなど、臨床的には非常に使用しづらい薬剤であり、より有用で使いやすい抗凝固剤の登場が望まれていた。

20

25

また、不安定狭心症、脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、肺梗塞、肺塞栓、バージェー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁置換後の血栓形成、血

行再建後の再閉塞および体外循環時の血栓形成などは、血液凝固能の亢進が重要な因子の一つであることから、用量反応性に優れ、出血の危険性が低く、副作用の少ない、経口投与で十分な効果が得られる優れた抗凝固薬が求められている（トロンボシスリサーチ（Thrombosis Research），1992年，第68巻，p.507～512頁）。

トロンビン（トロンビン）は、凝固カスケードの最終段階であるフィブリノーゲンのフィブリンへの転化を司るばかりか、血小板の活性化及び凝集にも深く関与し（松尾理，t-PAとPro-UK，学際企画，1986年，p.5-40）、その阻害剤は創薬のターゲットとして長い間抗凝固剤研究の中心にあった。しかしながら、トロンビン阻害剤は、経口投与でのバイオアベイラビリティ(Bioavailability)が低く、副作用として出血傾向を示すなど安全性面でも問題があり（バイオメディカ バイオチミカ アクタ（Biomedica Biochimica Acta），1985年，第44巻，p.1201-1210）、現在のところ経口投与可能なトロンビン阻害剤は上市されていない。

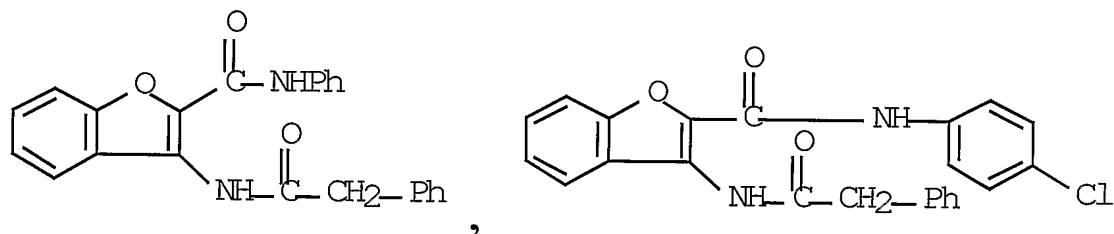
活性化血液凝固第X因子は、外因系及び内因系凝固カスケード反応の合流点に位置するキーエンザイム(Key Enzyme)であり、凝固カスケードにおいてトロンビンよりも上流に位置するため、本因子の阻害はトロンビン阻害よりも効率的かつ特異的に凝固系を阻害できる可能性がある（トロンボシスリサーチ（Thrombosis Research），1980年，第19巻，p.339-349）。

したがって、活性化血液凝固第X因子阻害剤の一つ、血液凝固第X a 因子を阻害し、酵素選択性に優れ、バイオアベイラビリティが高いものは、経口投与により長期間の抗凝固活性のコントロールが可能となり、既存抗凝固薬と比較してより優れた治療効果を有すると考えられることから、経口投与可能な血液凝固第X a 因子阻害剤(F X a 阻害剤)の創製が切望されている。

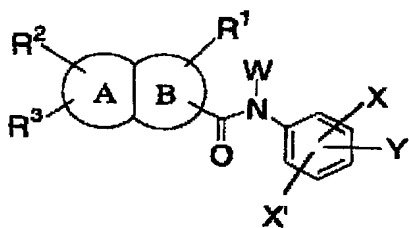
活性化血液凝固第X因子阻害作用を示す化合物として、血栓症などの予防または治療に有用なチオベンズアミド化合物が知られている(国際公開第99/42439号パンフレット)。

一方、下記のベンゾフラン化合物が知られているが(インディアン ジャーナル オブ ヘテロサイクリック ケミストリー (Indian Journal of Heterocyclic Chemistry)，1994年，第3巻，p.3247-3252頁)、当該化合物の活性化血液凝固

第X因子阻害作用については一切記載されていない。



さらに、活性化リンパ球増殖抑制作用を有し、自己免疫疾患の予防または治療薬として有用な下記の縮合二環性アミド化合物が知られている(国際公開第02/12189号パンフレット)。



しかし、当該公報には、活性化血液凝固第X因子阻害作用に関する記載は一切なく、また、ピリジンおよびフランからなる縮合環にアミドおよびカルバモイルがジ置換した化合物が開示されているものの、該カルバモイルの窒素原子上のベンゼン環には、2つの置換基XおよびYを同時に有する化合物群のみが記載されている。

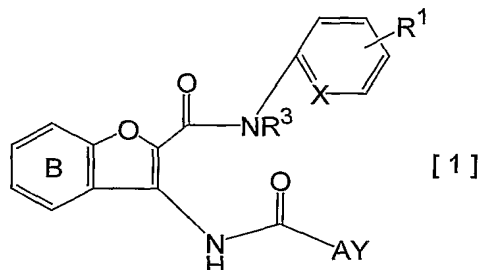
発明の開示

本発明は優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用を有するベンゾフラン誘導体またはその薬理的に許容しうる塩を提供するものである。

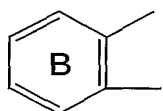
本発明者等は、鋭意研究の結果、下記のベンゾフラン誘導体が、優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用を有することを見出して、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、以下の通りである。

(i) 一般式〔1〕：



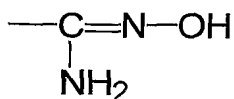
(式中、Xは式： $-N=$ または式： $-CH=$ で示される基を示す。Yは置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいシクロアルキル基または置換されていてもよい飽和異項環基を示す。Aは単結合手、鎖中若しくは鎖端に二重結合を有していてもよい炭素鎖または酸素原子を示す。R¹は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基、または低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基を示す。式：



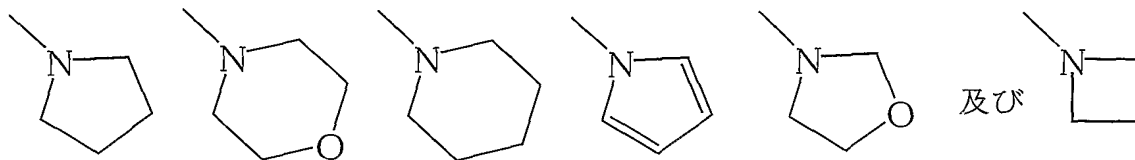
で表される環Bは、置換されていてもよいベンゼン環を示す。R³は水素原子または低級アルキル基を示す。)

で表されるベンゾフラン誘導体またはその薬理的に許容しうる塩。

(i i) 環Bが、ハロゲン原子、置換されていてもよい低級アルキル基、水酸基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよい飽和異項環基で置換されたオキシ基、置換されたカルボニル基、置換されていてもよいアミノ基、ニトロ基、シアノ基、4, 5-ジヒドロオキサゾリル基及び式：



で表される基から独立して選ばれる基で置換されていてもよいベンゼン環であり、Yにおける「置換されていてもよいシクロアルキル基」が、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい、式：



から選ばれる基、及び置換されていてもよい低級アルキル基から選ばれる基で置換されていてもよいシクロアルキル基である (i) に記載の化合物。

(iii) Yにおける「置換されていてもよい飽和異項環基」が、

(1) 低級アルキル基、

5 (2) ピリジル基置換低級アルキル基、

(3) 低級アルキル基置換ピペリジル基、

(4) ピペリジル基、

(5) 低級アルコキシカルボニル基置換ピペリジル基、

(6) ピリジル基、ピリミジニル基、4, 5-ジヒドロオキサゾリル基及びチ

10 アゾリル基から選ばれる不飽和異項環基、

(7) 低級アルカノイル基、

(8) ジ低級アルキルアミノ基置換低級アルカノイル基、

(9) ピリジル基置換カルボニル基、

(10) 低級アルキルスルホニル基、

15 (11) 低級アルコキシカルボニル基、

(12) ジ低級アルキルアミノ基置換低級アルキル基、及び

(13) オキソ基、

から選ばれる基で置換されていてもよい飽和異項環基であり、

Yにおける「置換されていてもよいアミノ基」が、

20 (1) 低級アルキル基で置換されたピペリジル基、

(2) 低級アルキル基、及び

(3) 低級アルコキシカルボニル基、

から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基であり、

Yにおけるシクロアルキル基上の置換基である「置換されていてもよいアミノ基」が、

25

(1) 低級アルキル基、

(2) シクロアルキル基、

(3) ヒドロキシ低級アルキル基、

(4) 低級アルキル基で置換された1, 3-ジオキサニル基、

(5) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルカノイル基、(c) 低級アルキル基置換アミノ基で置換された低級アルカノイル基及び(d) 低級アルコキシカルボニル基、から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基で置換された低級アルキル基、

- 5 (6) シアノ基置換低級アルキル基、
 (7) 低級アルコキシカルボニル基置換低級アルキル基、
 (8) カルボキシル基置換低級アルキル基、
 (9) 低級アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基置換低級アルキル基、

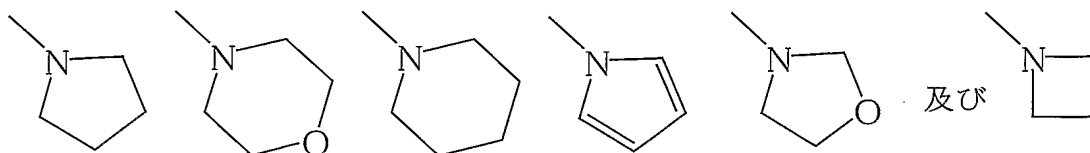
- 10 (10) アリール基で置換された低級アルキル基、
 (11) ピリジル基置換低級アルキル基、
 (12) 低級アルコキシカルボニル基、
 (13) ジ低級アルキルアミノ基置換低級アルカノイル基、
 (14) 低級アルカノイル基、

- 15 (15) ピリミジニル基、
 (16) モルホリニル基置換低級アルカノイル基、
 (17) 低級アルキルスルホニル基、
 (18) 低級アルキル基置換カルバモイル基、
 (19) アリール基置換カルボニル基、

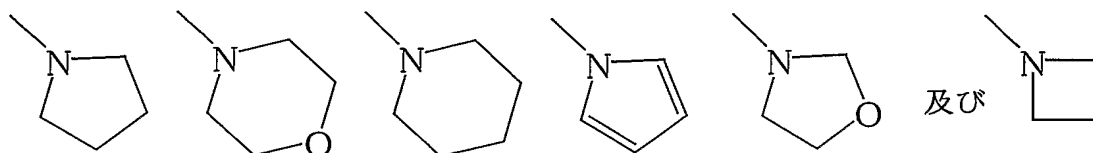
- 20 (20) 低級アルコキシ基置換低級アルカノイル基、
 (21) 低級アルカノイルオキシ基置換低級アルカノイル基、
 (22) ヒドロキシ基置換アリール基、及び
 (23) ヒドロキシ低級アルカノイル基、

から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基であり、

- 25 Yにおけるシクロアルキル基上の置換基である「置換されていてもよい、式：



から選ばれる基」が、オキシ基で置換されていてもよい式：



から選ばれる基であり、

- 5 Yにおけるシクロアルキル基上の置換基である「置換されていてもよい低級アルキル基」が、

- (1) オキシピロリジニル基、
- (2) オキシモルホリニル基、及び
- (3) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルコキシカルボニル基、及び

- 10 (c) 低級アルカノイル基、から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよい低級アルキル基であり、

環Bの置換基における「置換されていてもよい低級アルキル基」が、

- (1) 低級アルコキシカルボニル基、
- (2) カルボキシル基、

- 15 (3) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルコキシ低級アルキル基、(c) ヒドロキシ低級アルキル基、及び (d) 低級アルコキシ基、から選ばれる基で置換されていてもよいカルバモイル基、

- (4) モルホリニル基置換カルボニル基、
- (5) ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピペリジルカルボニル基、
- 20 (6) ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピロリジニルカルボニル基、
- (7) ヒドロキシル基置換ピペリジル基で置換されたカルボニル基、及び
- (8) ヒドロキシル基、

から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基であり、

環Bの置換基における「置換されていてもよい低級アルコキシ基」が、

- 25 (1) カルボキシル基、
- (2) 低級アルコキシカルボニル基、
 - (3) 低級アルコキシ基、

(4) ヒドロキシル基、
(5) 低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいアミノオキシ基、
(6) 低級アルコキシ基で置換された低級アルコキシ基、
(7) モルホリニル基、ピペリジル基またはピロリジニル基で置換されたカル
5 ボニル基、

(8) ヒドロキシピペリジル基置換カルボニル基、
(9) ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピペリジルカルボニル基、
(10) ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピロリジニルカルボニル基、
(11) 低級アルキルピペラジニル基置換カルボニル基、

10 (12) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルコキシカルボニル基、及び
(c) 低級アルカノイル基、から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、

(13) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルコキシ低級アルキル基、
(c) ヒドロキシ低級アルキル基、及び(d) ジ低級アルキルアミノ基で置換さ
れた低級アルキル基、から選ばれる基で置換されていてもよいカルバモイル基、
15 及び

(14) 式： —O—NH—C(=NH)NH_2 で示される基、
から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基であり、
環Bの置換基における「置換されていてもよい飽和異項環基で置換されたオキシ
基」がアリール基で置換されていてもよい飽和異項環基で置換されたオキシ基で
20 あり、

環Bの置換基における「置換されたカルボニル基」が、

(1) 低級アルコキシ基、
(2) ヒドロキシル基、
(3) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルコキシ基、(c) 低級アルコキ
シ低級アルキル基、(d) ヒドロキシ低級アルキル基、(e) 低級アルキル基で
25 置換されていてもよいアミノ基で置換された低級アルキル基、(f) アリール基
で置換された低級アルキル基、及び(g) ピリジル基置換低級アルキル基、から
選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、

(4) モルホリニル基、ピロリジニル基、ピペリジル基またはチオモルホリニ

ル基、

- (5) ヒドロキシピペリジル基、
- (6) ヒドロキシ低級アルキル基置換ピペリジル基、
- (7) ヒドロキシ低級アルキル基置換ピロリジニル基、及び
- 5 (8) 低級アルキルピペラジニル基、

から選ばれる基で置換されたカルボニル基であり、

環Bの置換基における「置換されていてもよいアミノ基」が、

- (1) 低級アルキル基、
- (2) 低級アルコキシ低級アルキル基、
- 10 (3) ヒドロキシ低級アルキル基、
- (4) 低級アルカノイル基、
- (5) 低級アルコキシ低級アルカノイル基、
- (6) ヒドロキシ低級アルカノイル基、
- (7) 低級アルカノイルオキシ基置換低級アルカノイル基、
- 15 (8) (a) 低級アルキル基、及び (b) 低級アルカノイル基、から選ばれる
基で置換されていてもよいアミノ基で置換された低級アルカノイル基、
- (9) 低級アルコキシカルボニル基、
- (10) アリール基置換低級アルコキシカルボニル基、
- (11) 低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、
- 20 (12) 低級アルキルスルホニル基、及び
- (13) モルホリニル基置換低級アルキルスルホニル基、

から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基である(i i)に記載の化合物。

(i v) 環Bが非置換ベンゼン環であり、Yが

- (1) 低級アルキル基、
- 25 (2) ピリジル基置換低級アルキル基、
- (3) 低級アルキル基置換ピペリジル基、
- (4) ピペリジル基、
- (5) 低級アルコキシカルボニル基置換ピペリジル基、
- (6) ピリジル基、ピリミジニル基、4, 5—ジヒドロオキサゾリル基及びチ

アゾリル基から選ばれる不飽和異項環基、

- (7) 低級アルカノイル基、
- (8) ジ低級アルキルアミノ基置換低級アルカノイル基、
- (9) ピリジル基置換カルボニル基、
- 5 (10) 低級アルキルスルホニル基、
- (11) 低級アルコキシカルボニル基、
- (12) ジ低級アルキルアミノ基置換低級アルキル基、及び
- (13) オキソ基、

から選ばれる基で置換されていてもよい飽和異項環基である(iii)に記載の化合物。

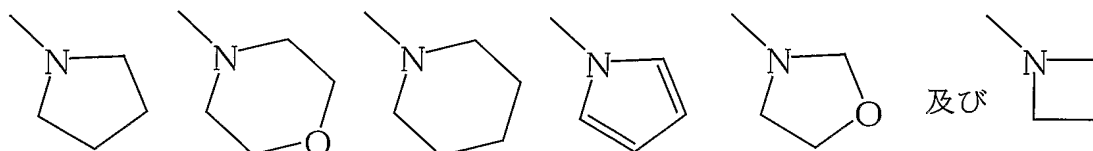
- 10 (v) 環Bが非置換ベンゼン環であり、Yが
- (1) 低級アルキル基で置換されたピペリジル基、
- (2) 低級アルキル基、及び
- (3) 低級アルコキシカルボニル基、

から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基である (iii) 記載の化合物。

- 15 (vi) 環Bが非置換ベンゼン環であり、Yが
- A)

- (1) 低級アルキル基、
- (2) シクロアルキル基、
- (3) ヒドロキシ低級アルキル基、
- 20 (4) 低級アルキル基で置換された 1, 3-ジオキサニル基、
- (5) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルカノイル基、(c) 低級アルキル基置換アミノ基で置換された低級アルカノイル基及び (d) 低級アルコキシカルボニル基、から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基で置換された低級アルキル基、
- 25 (6) シアノ基置換低級アルキル基、
- (7) 低級アルコキシカルボニル基置換低級アルキル基、
- (8) カルボキシル基置換低級アルキル基、
- (9) 低級アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基置換低級アルキル基、

- (10) アリール基で置換された低級アルキル基、
 (11) ピリジル基置換低級アルキル基、
 (12) 低級アルコキシカルボニル基、
 (13) ジ低級アルキルアミノ基置換低級アルカノイル基、
 5 (14) 低級アルカノイル基、
 (15) ピリミジニル基、
 (16) モルホリニル基置換低級アルカノイル基、
 (17) 低級アルキルスルホニル基、
 (18) 低級アルキル基置換カルバモイル基、
 10 (19) アリール基置換カルボニル基、
 (20) 低級アルコキシ基置換低級アルカノイル基、
 (21) 低級アルカノイルオキシ基置換低級アルカノイル基、
 (22) ヒドロキシ基置換アリール基、及び
 (23) ヒドロキシ低級アルカノイル基、
 15 から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、
 B) オキソ基で置換されていてもよい、式：



から選ばれる基、または

- 20 C)
 (1) オキソピロリジニル基、
 (2) オキソモルホリニル基、及び
 (3) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルコキシカルボニル基、及び
 (c) 低級アルカノイル基、から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基で
 25 置換されていてもよい低級アルキル基、
 で置換されていてもよいシクロアルキル基である (iii) に記載の化合物。
 (vii) 環Bが

(1) 低級アルコキシカルボニル基、
(2) カルボキシル基、
(3) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルコキシ低級アルキル基、(c) ヒドロキシ低級アルキル基、及び (d) 低級アルコキシ基、から選ばれる基で置換
5 換されていてもよいカルバモイル基、

(4) モルホリニル基置換カルボニル基、
(5) ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピペリジルカルボニル基、
(6) ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピロリジニルカルボニル基、
(7) ヒドロキシル基置換ピペリジル基で置換されたカルボニル基、及び
10 (8) ヒドロキシル基、
から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基で置換されたベンゼン環
であり、Yが

(1) 低級アルキル基、
(2) ピリジル基置換低級アルキル基、
15 (3) 低級アルキル基置換ピペリジル基、
(4) ピペリジル基、
(5) 低級アルコキシカルボニル基置換ピペリジル基、
(6) ピリジル基、ピリミジニル基、4, 5-ジヒドロオキサゾリル基及びチ
アゾリル基から選ばれる不飽和異項環基、

20 (7) 低級アルカノイル基、
(8) ジ低級アルキルアミノ基置換低級アルカノイル基、
(9) ピリジル基置換カルボニル基、
(10) 低級アルキルスルホニル基、
(11) 低級アルコキシカルボニル基、
25 (12) ジ低級アルキルアミノ基置換低級アルキル基、及び
(13) オキソ基、

から選ばれる基で置換されていてもよい飽和異項環基である (iii) に記載の化合物。

(viii) 環Bが

(1) 低級アルコキシカルボニル基、
(2) カルボキシル基、
(3) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルコキシ低級アルキル基、(c)
ヒドロキシ低級アルキル基、及び (d) 低級アルコキシ基、から選ばれる基で置
5 換されていてもよいカルバモイル基、

(4) モルホリニル基置換カルボニル基、
(5) ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピペリジルカルボニル基、
(6) ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピロリジニルカルボニル基、
(7) ヒドロキシル基置換ピペリジル基で置換されたカルボニル基、及び
10 (8) ヒドロキシル基、
から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基で置換されたベンゼン環
であり、Yが

(1) 低級アルキル基で置換されたピペリジル基、
(2) 低級アルキル基、及び
15 (3) 低級アルコキシカルボニル基、
から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基である (iii) に記載の化合物。

(ix) 環Bが

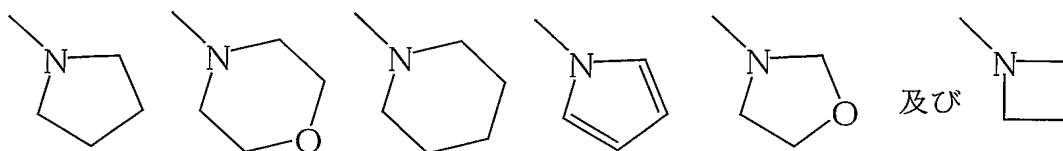
(1) 低級アルコキシカルボニル基、
(2) カルボキシル基、
20 (3) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルコキシ低級アルキル基、(c)
ヒドロキシ低級アルキル基、及び (d) 低級アルコキシ基、から選ばれる基で置
換されていてもよいカルバモイル基、

(4) モルホリニル基置換カルボニル基、
(5) ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピペリジルカルボニル基、
25 (6) ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピロリジニルカルボニル基、
(7) ヒドロキシル基置換ピペリジル基で置換されたカルボニル基、及び
(8) ヒドロキシル基、
から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基で置換されたベンゼン環
であり、Yが

A)

- (1) 低級アルキル基、
 - (2) シクロアルキル基、
 - (3) ヒドロキシ低級アルキル基、
 - 5 (4) 低級アルキル基で置換された 1, 3-ジオキサニル基、
 - (5) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルカノイル基、(c) 低級アルキル基置換アミノ基で置換された低級アルカノイル基及び (d) 低級アルコキシカルボニル基、から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基で置換された低級アルキル基、
 - 10 (6) シアノ基置換低級アルキル基、
 - (7) 低級アルコキシカルボニル基置換低級アルキル基、
 - (8) カルボキシル基置換低級アルキル基、
 - (9) 低級アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基置換低級アルキル基、
 - 15 (10) アリール基で置換された低級アルキル基、
 - (11) ピリジル基置換低級アルキル基、
 - (12) 低級アルコキシカルボニル基、
 - (13) ジ低級アルキルアミノ基置換低級アルカノイル基、
 - (14) 低級アルカノイル基、
 - 20 (15) ピリミジニル基、
 - (16) モルホリニル基置換低級アルカノイル基、
 - (17) 低級アルキルスルホニル基、
 - (18) 低級アルキル基置換カルバモイル基、
 - (19) アリール基置換カルボニル基、
 - 25 (20) 低級アルコキシ基置換低級アルカノイル基、
 - (21) 低級アルカノイルオキシ基置換低級アルカノイル基、
 - (22) ヒドロキシ基置換アリール基、及び
 - (23) ヒドロキシ低級アルカノイル基、
- から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、

B) オキシ基で置換されていてもよい、式：



から選ばれる基、または

5 C)

(1) オキソピロリジニル基、

(2) オキソモルホリニル基、及び

(3) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルコキシカルボニル基、及び

10 (c) 低級アルカノイル基、から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよい低級アルキル基、
で置換されていてもよいシクロアルキル基である (iii) に記載の化合物。

(x) 環Bが

(1) カルボキシル基、

(2) 低級アルコキシカルボニル基、

15 (3) 低級アルコキシ基、

(4) ヒドロキシル基、

(5) 低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいアミノオキシ基、

(6) 低級アルコキシ基で置換された低級アルコキシ基、

20 (7) モルホリニル基、ピペリジル基またはピロリジニル基で置換されたカルボニル基、

(8) ヒドロキシピペリジル基置換カルボニル基、

(9) ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピペリジルカルボニル基、

(10) ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピロリジニルカルボニル基、

(11) 低級アルキルピペラジニル基置換カルボニル基、

25 (12) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルコキシカルボニル基、及び

(c) 低級アルカノイル基、から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、

(13) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルコキシ低級アルキル基、

(c) ヒドロキシル基で置換された低級アルキル基、及び (d) ジ低級アルキルアミノ基で置換された低級アルキル基、から選ばれる基で置換されていてもよいカルバモイル基、及び

5 (14) 式: —O—NH—C(=NH)NH_2 で示される基、
から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基で置換されたベンゼン環であり、Yが

- (1) 低級アルキル基、
- (2) ピリジル基置換低級アルキル基、
- (3) 低級アルキル基置換ピペリジル基、
- 10 (4) ピペリジル基、
- (5) 低級アルコキシカルボニル基置換ピペリジル基、
- (6) ピリジル基、ピリミジニル基、4, 5-ジヒドロオキサゾリル基及びチアゾリル基から選ばれる不飽和異項環基、
- (7) 低級アルカノイル基、
- 15 (8) ジ低級アルキルアミノ基置換低級アルカノイル基、
- (9) ピリジル基置換カルボニル基、
- (10) 低級アルキルスルホニル基、
- (11) 低級アルコキシカルボニル基、
- (12) ジ低級アルキルアミノ基置換低級アルキル基、及び
- 20 (13) オキソ基、

から選ばれる基で置換されていてもよい飽和異項環基である (iii) に記載の化合物。

(xi) 環Bが

- (1) カルボキシル基、
- 25 (2) 低級アルコキシカルボニル基、
- (3) 低級アルコキシ基、
- (4) ヒドロキシル基、
- (5) 低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいアミノオキシ基、
- (6) 低級アルコキシ基で置換された低級アルコキシ基、

(7) モルホリニル基、ピペリジル基またはピロリジニル基で置換されたカルボニル基、

(8) ヒドロキシピペリジル基置換カルボニル基、

(9) ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピペリジルカルボニル基、

5 (10) ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピロリジニルカルボニル基、

(11) 低級アルキルピペラジニル基置換カルボニル基、

(12) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルコキシカルボニル基、及び
(c) 低級アルカノイル基、から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、

(13) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルコキシ低級アルキル基、

10 (c) ヒドロキシル基で置換された低級アルキル基、及び (d) ジ低級アルキル
アミノ基で置換された低級アルキル基、から選ばれる基で置換されていてもよい
カルバモイル基、及び

(14) 式： —O—NH—C(=NH)NH_2 で示される基、
から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基で置換されたベンゼン
15 環であり、Yが

(1) 低級アルキル基で置換されたピペリジル基、

(2) 低級アルキル基、及び

(3) 低級アルコキシカルボニル基、

から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基である (iii) に記載の化合物。

20 (xii) 環Bが

(1) カルボキシル基、

(2) 低級アルコキシカルボニル基、

(3) 低級アルコキシ基、

(4) ヒドロキシル基、

25 (5) 低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいアミノオキシ基、

(6) 低級アルコキシ基で置換された低級アルコキシ基、

(7) モルホリニル基、ピペリジル基またはピロリジニル基で置換されたカル
ボニル基、

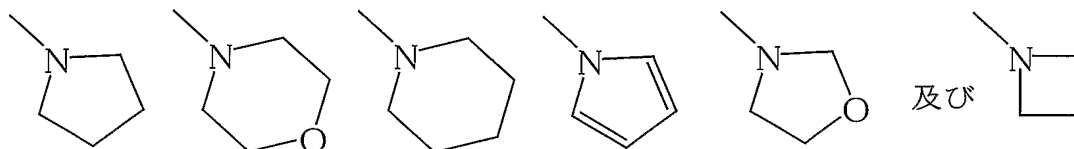
(8) ヒドロキシピペリジル基置換カルボニル基、

- (9) ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピペリジルカルボニル基、
(10) ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピロリジニルカルボニル基、
(11) 低級アルキルピペラジニル基置換カルボニル基、
(12) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルコキシカルボニル基、及び
5 (c) 低級アルカノイル基、から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、
(13) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルコキシ低級アルキル基、
(c) ヒドロキシル基で置換された低級アルキル基、及び (d) ジ低級アルキル
アミノ基で置換された低級アルキル基、から選ばれる基で置換されていてもよい
カルバモイル基、及び
10 (14) 式： —O—NH—C(=NH)NH_2 で示される基、
から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基で置換されたベンゼン
環であり、Yが
A)
(1) 低級アルキル基、
15 (2) シクロアルキル基、
(3) ヒドロキシ低級アルキル基、
(4) 低級アルキル基で置換された 1, 3-ジオキサニル基、
(5) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルカノイル基、(c) 低級アルキ
ル基置換アミノ基で置換された低級アルカノイル基及び (d) 低級アルコキシカ
20 ルボニル基、から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基で置換された低級
アルキル基、
(6) シアノ基置換低級アルキル基、
(7) 低級アルコキシカルボニル基置換低級アルキル基、
(8) カルボキシル基置換低級アルキル基、
25 (9) 低級アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基置換低級アルキ
ル基、
(10) アリール基で置換された低級アルキル基、
(11) ピリジル基置換低級アルキル基、
(12) 低級アルコキシカルボニル基、

- (1 3) ジ低級アルキルアミノ基置換低級アルカノイル基、
 (1 4) 低級アルカノイル基、
 (1 5) ピリミジニル基、
 (1 6) モルホリニル基置換低級アルカノイル基、
 5 (1 7) 低級アルキルスルホニル基、
 (1 8) 低級アルキル基置換カルバモイル基、
 (1 9) アリール基置換カルボニル基、
 (2 0) 低級アルコキシ基置換低級アルカノイル基、
 (2 1) 低級アルカノイルオキシ基置換低級アルカノイル基、
 10 (2 2) ヒドロキシ基置換アリール基、及び
 (2 3) ヒドロキシ低級アルカノイル基、

から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、

B) オキソ基で置換されていてもよい、式：



15

から選ばれる基、または

C)

- (1) オキソピロリジニル基、
 (2) オキソモルホリニル基、及び
 20 (3) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルコキシカルボニル基、及び
 (c) 低級アルカノイル基、から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基で
 置換されていてもよい低級アルキル基、
 で置換されていてもよいシクロアルキル基である (i i i) に記載の化合物。

(x iii) 環 B が、

- 25 (1) 低級アルコキシ基、
 (2) ヒドロキシル基、
 (3) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルコキシ基、(c) 低級アルコキシ

シ低級アルキル基、(d) ヒドロキシ低級アルキル基、(e) 低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基で置換された低級アルキル基、(f) アリール基で置換された低級アルキル基、及び(g) ピリジル基置換低級アルキル基、から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、

5 (4) モルホリニル基、ピロリジニル基、ピペリジル基またはチオモルホリニル基、

(5) ヒドロキシピペリジル基、

(6) ヒドロキシ低級アルキル基置換ピペリジル基、

(7) ヒドロキシ低級アルキル基置換ピロリジニル基、及び

10 (8) 低級アルキルピペラジニル基、

から選ばれる基で置換されたカルボニル基で置換されたベンゼン環であり、Yが

(1) 低級アルキル基、

(2) ピリジル基置換低級アルキル基、

(3) 低級アルキル基置換ピペリジル基、

15 (4) ピペリジル基、

(5) 低級アルコキシカルボニル基置換ピペリジル基、

(6) ピリジル基、ピリミジニル基、4, 5-ジヒドロオキサゾリル基及びチアゾリル基から選ばれる不飽和異項環基、

(7) 低級アルカノイル基、

20 (8) ジ低級アルキルアミノ基置換低級アルカノイル基、

(9) ピリジル基置換カルボニル基、

(10) 低級アルキルスルホニル基、

(11) 低級アルコキシカルボニル基、

(12) ジ低級アルキルアミノ基置換低級アルキル基、及び

25 (13) オキソ基、

から選ばれる基で置換されていてもよい飽和異項環基である (iii) に記載の化合物。

(xiv) 環Bが、

(1) 低級アルコキシ基、

(2) ヒドロキシル基、

(3) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルコキシ基、(c) 低級アルコキシ低級アルキル基、(d) ヒドロキシ低級アルキル基、(e) 低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基で置換された低級アルキル基、(f) アリール基で置換された低級アルキル基、及び(g) ピリジル基置換低級アルキル基、から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、

(4) モルホリニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基またはチオモルホリニル基、

(5) ヒドロキシピペリジル基、

(6) ヒドロキシ低級アルキル基置換ピペリジル基、

(7) ヒドロキシ低級アルキル基置換ピロリジニル基、及び

(8) 低級アルキルピペラジニル基、

から選ばれる基で置換されたカルボニル基で置換されたベンゼン環であり、Yが

(1) 低級アルキル基で置換されたピペリジル基、

(2) 低級アルキル基、及び

(3) 低級アルコキシカルボニル基、

から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基である (iii) に載の化合物。

(x v) 環Bが、

(1) 低級アルコキシ基、

(2) ヒドロキシル基、

(3) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルコキシ基、(c) 低級アルコキシ低級アルキル基、(d) ヒドロキシ低級アルキル基、(e) 低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基で置換された低級アルキル基、(f) アリール基で置換された低級アルキル基、及び(g) ピリジル基置換低級アルキル基、から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、

(4) モルホリニル基、ピロリジニル基、ピペリジル基またはチオモルホリニル基、

(5) ヒドロキシピペリジル基、

(6) ヒドロキシ低級アルキル基置換ピペリジル基、

(7) ヒドロキシ低級アルキル基置換ピロリジニル基、及び

(8) 低級アルキルピペラジニル基、

から選ばれる基で置換されたカルボニル基で置換されたベンゼン環であり、YがA)

5 (1) 低級アルキル基、

(2) シクロアルキル基、

(3) ヒドロキシ低級アルキル基、

(4) 低級アルキル基で置換された1, 3-ジオキサニル基、

10 (5) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルカノイル基、(c) 低級アルキル基置換アミノ基で置換された低級アルカノイル基及び(d) 低級アルコキシカルボニル基、から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基で置換された低級アルキル基、

(6) シアノ基置換低級アルキル基、

(7) 低級アルコキシカルボニル基置換低級アルキル基、

15 (8) カルボキシル基置換低級アルキル基、

(9) 低級アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基置換低級アルキル基、

(10) アリール基で置換された低級アルキル基、

(11) ピリジル基置換低級アルキル基、

20 (12) 低級アルコキシカルボニル基、

(13) ジ低級アルキルアミノ基置換低級アルカノイル基、

(14) 低級アルカノイル基、

(15) ピリミジニル基、

(16) モルホリニル基置換低級アルカノイル基、

25 (17) 低級アルキルスルホニル基、

(18) 低級アルキル基置換カルバモイル基、

(19) アリール基置換カルボニル基、

(20) 低級アルコキシ基置換低級アルカノイル基、

(21) 低級アルカノイルオキシ基置換低級アルカノイル基、

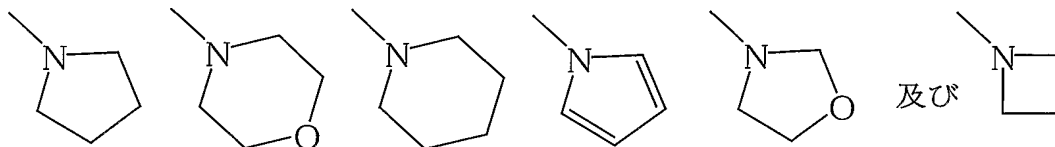
(22) ヒドロキシ基置換アリール基、及び

(23) ヒドロキシ低級アルカノイル基、

から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、

B) オキソ基で置換されていてもよい、式：

5



から選ばれる基、または

C)

(1) オキソピロリジニル基、

10

(2) オキソモルホリニル基、及び

(3) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルコキシカルボニル基、及び

(c) 低級アルカノイル基、から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよい低級アルキル基、

で置換されていてもよいシクロアルキル基である (iii) に記載の化合物。

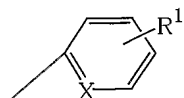
15

(xvi) 飽和異項環基が、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より独立して選択されたヘテロ原子を1～4個有する4～7員の飽和複素環式基である (i)、(ii)、(iii)、(iv)、(vii)、(x) 及び (xiii) に記載の化合物。

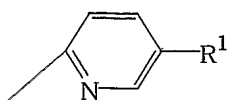
(xvii) 飽和異項環基が、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモピペラジニル、ホモピペリジル、ピロリジニル、オキサゾリジニル、または1,3-ジオキサニルである (i)、(ii)、(iii)、(iv)、(vii)、(x) 及び (xiii) に記載の化合物。

20

(xviii) 式：

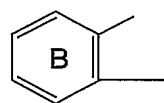


が

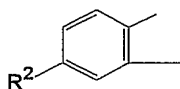


であり、

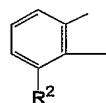
式：



が



または



であり、

R¹がハロゲン原子または低級アルキル基であり、R²が

A) 水素原子、

B) (1) 低級アルコキシカルボニル基、

10 (2) カルボキシ基、

(3) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルコキシ低級アルキル基、(c) ヒドロキシ低級アルキル基、及び (d) 低級アルコキシ基、から選ばれる基で置換されていてもよいカルバモイル基、

(4) モルホリニル基置換カルボニル基、

15 (5) ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピペリジルカルボニル基、

(6) ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピロリジニルカルボニル基、

(7) ヒドロキシ基置換ピペリジル基で置換されたカルボニル基、及び

(8) ヒドロキシ基、

から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基、

20 C) (1) カルボキシ基、

(2) 低級アルコキシカルボニル基、

(3) 低級アルコキシ基、

(4) ヒドロキシ基、

(5) 低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいアミノオキシ基、

25 (6) 低級アルコキシ基で置換された低級アルコキシ基、

(7) モルホリニル基、ピペリジル基またはピロリジニル基で置換されたカルボニル基、

(8) ヒドロキシピペリジル基置換カルボニル基、

(9) ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピペリジルカルボニル基、

5 (10) ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピロリジニルカルボニル基、

(11) 低級アルキルピペラジニル基置換カルボニル基、

(12) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルコキシカルボニル基、及び
(c) 低級アルカノイル基、から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、

(13) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルコキシ低級アルキル基、

10 (c) ヒドロキシ低級アルキル基、及び(d) ジ低級アルキルアミノ基で置換された低級アルキル基、から選ばれる基で置換されていてもよいカルバモイル基、
及び

(14) 式： —O—NH—C(=NH)NH_2 で示される基、
から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、または

15 D) (1) 低級アルコキシ基、

(2) ヒドロキシル基、

(3) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルコキシ基、(c) 低級アルコキシ低級アルキル基、(d) ヒドロキシ低級アルキル基、(e) 低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基で置換された低級アルキル基、(f) アリール基
20 で置換された低級アルキル基、及び(g) ピリジル基置換低級アルキル基、から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、

(4) モルホリニル基、ピロリジニル基、ピペリジル基またはチオモルホリニル基、

(5) ヒドロキシピペリジル基、

25 (6) ヒドロキシ低級アルキル基置換ピペリジル基、

(7) ヒドロキシ低級アルキル基置換ピロリジニル基、及び

(8) 低級アルキルピペラジニル基、

から選ばれる基で置換されたカルボニル基、

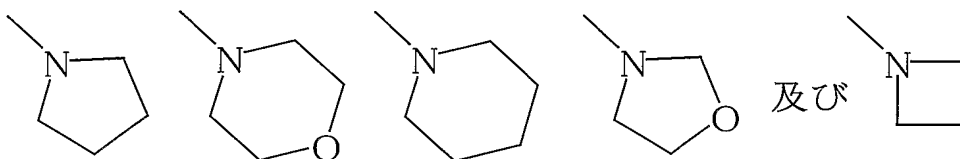
であり、Aが単結合手であり、R³が水素原子である (iii) に記載の化合物。

(x i x) Yが、

(1) 低級アルキル基で置換されたピペリジル基、

(2) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルコキシカルボニル基及び(c) 低級アルカノイル基から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基で置換されたシクロアルキル基、

(3) オキソ基で置換されていてもよい式：



から選ばれる基で置換されたシクロアルキル基、

(4) (a) 低級アルカノイル基及び(b) 低級アルコキシカルボニル基から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基で置換された低級アルキル基置換アミノ基で置換されたシクロアルキル基及び

(5) 低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基で置換された低級アルキル基で置換されたシクロアルキル基から選ばれる基であり、

R²が

(1) 水素原子、

(2) シアノ基、

(3) 低級アルキルで置換されていてもよいアミノ基、

(4) 水酸基、

(5) 低級アルコキシ基、

(6) 低級アルコキシ基で置換された低級アルコキシ基、

(7) ヒドロキシル基で置換された低級アルコキシ基、

(8) 低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基で置換された低級アルコキシ基、

(9) 低級アルコキシカルボニル基、

(10) カルボキシ基、

(11) (a) 低級アルキル基及び(b) ヒドロキシ低級アルキル基、から選

ばれる基で置換されていてもよいアミノカルボニル基、

(12) モルホリニルカルボニル基、ピロリジニルカルボニル基、ピペリジルカルボニル基またはチオモルホリニルカルボニル基、

5 (13) ヒドロキシ低級アルキルで置換されたピペリジルカルボニル基またはヒドロキシ低級アルキルで置換されたピロリジニルカルボニル基、

(14) 低級アルキル基、

(15) 低級アルコキシカルボニル基で置換された低級アルキル基、

(16) カルボキシ低級アルキル基、

10 (17) (a) 低級アルキル基及び (b) ヒドロキシ低級アルキル基、から選ばれる基で置換されていてもよいカルバモイル基で置換された低級アルキル基、

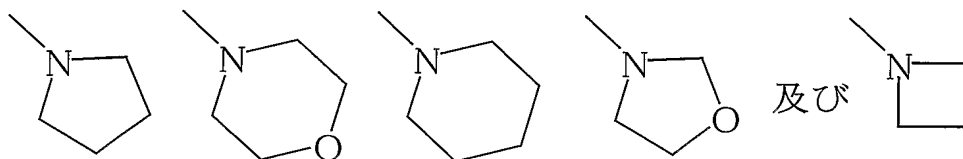
(18) モルホリニルカルボニル基置換低級アルキル基

(19) ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピペリジルカルボニル基置換低級アルキル基またはヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピロリジニルカルボニル基置換低級アルキル基、及び

15 (20) ヒドロキシ低級アルキル基

から選ばれる基である (xviii) に記載の化合物。

(xx) Yが、オキソ基で置換されていてもよい式：



20 から選ばれる基で置換されたシクロアルキル基または、(a) 低級アルキル及び (b) 低級アルカノイルから選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基で置換されたシクロアルキル基であり、 R^2 が

(1) 水素原子、

25 (2) (a) 低級アルキル基及び (b) 低級アルコキシ低級アルキル基から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基置換カルボニル基、

(3) 低級アルコキシカルボニル基、

(4) モルホリニルカルボニル基、ピロリジニルカルボニル基、ピペリジルカ

ルボニル基またはチオモルホリニルカルボニル基、

(5) 低級アルキル基置換カルバモイル基で置換された低級アルキル基、

(6) カルボキシ低級アルキル基、

(7) モルホリニルカルボニル基置換低級アルキル基、及び

5 (8) ヒドロキシ低級アルキル基

から選ばれる基である (v iii) に記載の化合物。

(x x i) Yが、

オキソピロリジニル基で置換されたシクロアルキル基、オキソモルホリニル基で置換されたシクロアルキル基または

10 (a) 低級アルキル基及び (b) 低級アルカノイル基、から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基で置換されたシクロアルキル基
R²が、

(1) 水素原子、

(2) ヒドロキシ低級アルキル基、

15 (3) カルボキシ低級アルキル基

(4) 低級アルコキシ基置換低級アルコキシ基または

(5) (a) 低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基及び (b) モルホリニル基、から選ばれる基で置換されたカルボニル基、
から選ばれる基である (xviii) に記載の化合物。

20 (x x i i) Yが、

(1) 炭素数 1 ~ 3 の低級アルキル基置換アミノ基で置換されたシクロアルキル基

(2) 炭素数 1 ~ 2 の低級アルカノイル基置換アミノ基で置換されたシクロアルキル基

25 (3) オキソ基で置換されていてもよいピロリジン-1-イルで置換されたシクロアルキル基

(4) オキソ基で置換されていてもよいピペリジン-1-イルで置換されたシクロアルキル基

(5) オキソ基で置換されていてもよいモルホリン-4-イルで置換されたシ

クロアルキル基

(6) 炭素数 1 ～ 3 の低級アルキル基置換アミノ基で置換された低級アルキル基で置換されたシクロアルキル基または

5 (7) 炭素数 1 ～ 2 の低級アルカノイル基置換アミノ基で置換された低級アルキル基で置換されたシクロアルキル基

から選ばれる基である(xviii)に記載の化合物。

(xxiii) トランスー 5ージメチルアミノカルボニルー 3ー [4ー (Nーホルミルー Nーメチルアミノ) シクロヘキシルカルボニルアミノ]ー Nー (5ークロロピリジンー 2ーイル) ベンゾフランー 2ーカルボキサミド；

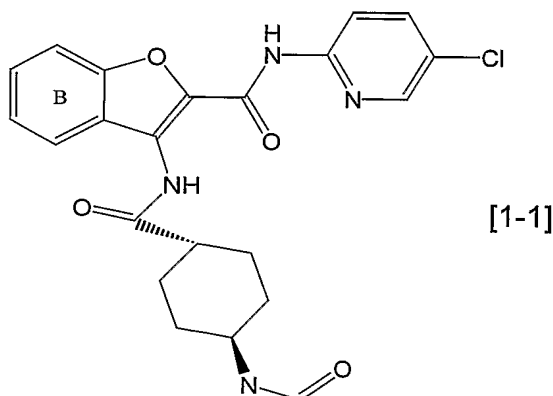
10 トランスー 3ー [4ー (Nーアセチルー Nーメチルアミノ) シクロヘキシルカルボニルアミノ]ー 5ー (2ーヒドロキシエチル)ー Nー (5ークロロピリジンー 2ーイル) ベンゾフランー 2ーカルボキサミド；

15 トランスー 5ー (モルホリンー 4ーイルカルボニル)ー 3ー [4ー (2ーオキソーピロリジンー 1ーイル) シクロヘキシルカルボニルアミノ]ー Nー (5ークロロピリジンー 2ーイル) ベンゾフランー 2ーカルボキサミド；

トランスー 3ー (4ージメチルアミノシクロヘキシルカルボニルアミノ)ー Nー (5ークロロピリジンー 2ーイル) ベンゾフランー 2ーカルボキサミド

またはその薬理学的に許容し得る塩。

(xxiv) 一般式 [1ー1]：

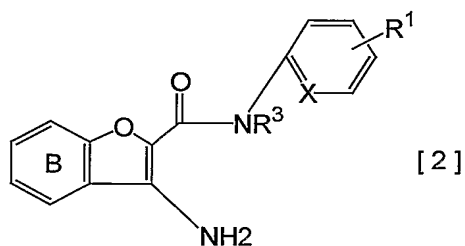


20

(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される部分構造を有するベンゾフラン誘導体またはその薬理的に許容しうる塩。

(xxv) 一般式 [2] :



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示されるベンゾフラン誘導体またはその塩。

5 (xxvi) 上記 (i) ~ (xxiv) のいずれかに記載の化合物またはその薬理学的に許容し得る塩を有効成分として含有する医薬組成物。

(xxvii) 上記 (i) ~ (xxiv) のいずれかに記載の化合物またはその薬理学的に許容し得る塩の有効量を血栓症の患者に投与する血栓症の治療方法。

10 (xxviii) 上記 (i) ~ (xxiv) のいずれかに記載の化合物またはその薬理学的に許容し得る塩の血栓症の患者の治療への使用。

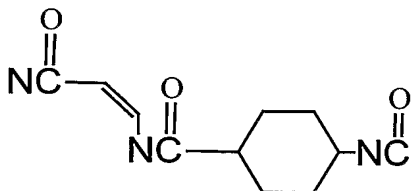
(xxix) 分布容積が 0.1 ~ 3.0 L/kg で、FXa 阻害作用 (IC_{50}) が 100 nM 以下の FXa 阻害剤を有効成分とする、実質的にリン脂質症を示さない血栓症治療薬。

15 (xxx) 分布容積が 0.1 ~ 3.0 L/kg 以下で、FXa 阻害作用 (IC_{50}) が 100 nM 以下の FXa 阻害剤を有効成分とする、実質的に肝毒性を示さない血栓症治療薬。

(xxxi) 分布容積が 0.1 ~ 3.0 L/kg で、FXa 阻害作用 (IC_{50}) が 100 nM 以下の FXa 阻害剤を有効成分とする、実質的にリン脂質症を示さない経口用血栓症治療薬。

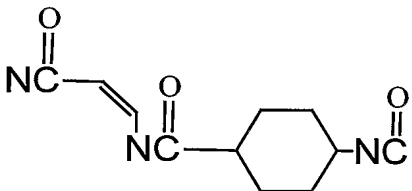
20 (xxxii) 分布容積が 0.1 ~ 3.0 L/kg 以下で、FXa 阻害作用 (IC_{50}) が 100 nM 以下の FXa 阻害剤を有効成分とする、実質的に肝毒性を示さない経口用血栓症治療薬。

(xxxiii) 式 :



で表される部分構造を有し、分布容積が0.1～3.0 L/kgで、FXa阻害作用（IC₅₀）が100 nM以下のFXa阻害剤を有効成分とする、実質的にリン脂質症を示さない血栓症治療薬。

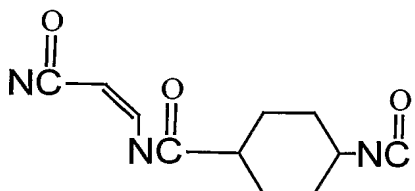
(xxxiv) 式：



5

で表される部分構造を有し、分布容積が0.1～3.0 L/kgで、FXa阻害作用（IC₅₀）が100 nM以下のFXa阻害剤を有効成分とする、実質的に肝毒性を示さない血栓症治療薬。

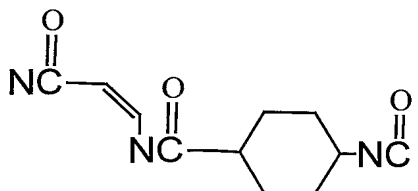
(xxxv) 式：



10

で表される部分構造を有し、分布容積が0.1～3.0 L/kgで、FXa阻害作用（IC₅₀）が100 nM以下のFXa阻害剤を有効成分とする、実質的にリン脂質症を示さない経口用血栓症治療薬。

(xxxvi) 式：



15

で表される部分構造を有し、分布容積が0.1～3.0 L/kgで、FXa阻害

作用 (IC_{50}) が 100 nM 以下の FXa 阻害剤を有効成分とする、実質的に肝毒性を示さない経口用血栓症治療薬。

以下、本発明化合物[1]につき詳述する。

本明細書中の一般式の定義において「低級」なる用語は、特に断らない限り、炭素数が 1 乃至 6 の直鎖又は分枝状の炭素鎖を意味する。

従って、「低級アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*tert*-ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、1,2-ジメチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、1,1,2-トリメチルプロピル、1,2,2-トリメチルプロピル、1-エチル-1-メチルプロピル、1-エチル-2-メチルプロピル等が挙げられる。これらの中では炭素数 1 乃至 4 のものが好ましく、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチルが特に好ましい。

また、「低級アルコキシ基」としては、上記低級アルキル基に酸素原子が結合した置換基を意味する。これらの中では炭素数 1 乃至 4 のものが好ましく、メトキシ、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基が特に好ましい。

「鎖中または鎖端に二重結合を有していてもよい炭素鎖」としては、「低級アルキレン基」、「低級アルケニレン基」および「低級アルケニリデン基」が挙げられる。

「低級アルキレン基」とは、例えば、炭素数 1 から 6 個の直鎖または分枝鎖状のアルキレンであり、具体的には、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレンなどがあげられ、このうち、炭素数 1 から 5 個のアルキレンが好ましく、特にメチレンが好ましい。

「低級アルケニレン」とは、例えば、炭素数 2 から 6 個の直鎖または分枝鎖状

のアルケニレンであり、具体的には、ビニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレンなどがあげられ、このうち、炭素数2から5個のアルケニレンが好ましい。

5 「低級アルケニリデン」とは、例えば、炭素数2から6個のアルケニリデンであり、具体的には、ビニリデン、プロペニリデン、ブテニリデン、ペンテニリデンなどがあげられる。

「低級アルカノイル」としては、低級カルボン酸のカルボキシル基からOH基を除いてできる基が挙げられる。具体的には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリルなどがあげられる。

10 「飽和異項環基」としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より独立して選択されたヘテロ原子を1～4個有する飽和環基を意味し、好ましくは窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より独立して選択されたヘテロ原子を1～4個有する4～7員の飽和複素環式基を意味し、縮合環も含まれる。具体的にはイミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモピペラジニル、ホモピペリジル、ピロリジニル、
15 オキサゾリジニル、1,3-ジオキサニル等が挙げられる。好ましくは、ピペリジル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピロリジニルが挙げられる。

「不飽和異項環基」としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より独立して選択されたヘテロ原子を1～4個有する不飽和環基を意味し、好ましくは窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より独立して選択されたヘテロ原子を1～4個有する4～7員の不飽和複素環式基を意味し、縮合環も含まれる。具体的にはピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、4,5-ジヒドロオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル等が挙げられる。好ましくは、ピリ
20 ジル、ピリミジニル、ピラジニル、チエニル、オキサゾリル、4,5-ジヒドロオキサゾリル、チアゾリルが挙げられる。

「ハロゲン原子」としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味する。好ましくはフッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられる。

「シクロアルキル基」としては、環状低級アルキル基を意味する。好ましくは

シクロヘキシル基を意味する。

「アリール基」としては、フェニル基又はナフチル基を意味する。好ましくはフェニル基が挙げられる。

5 Yは、AとYが2重結合で結合しているときは、対応する2価基を示すものとする。

本発明の化合物[1]の薬理的に許容しうる塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸との塩、あるいはギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マイレン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼン
10 スルホン酸などの有機酸との塩、またはアスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸との塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウムなどの金属との塩、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミンなどの有機塩基との塩、あるいはリジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸との塩などがあげられる。

15 本発明化合物[1]は4級アンモニウム塩とすることもでき、本発明化合物は4級アンモニウム塩も包含される。

また、本発明の化合物[1]は、分子内塩、水和物、溶媒和物や結晶多形のものなども包含される。

20 また、本発明化合物[1]に二重結合を有する場合は幾何異性体(シス体、トランス体)として存在し、本発明化合物[1]にカルボニルなどの不飽和結合を有する場合は互変異性体として存在し、さらに、本発明化合物[1]に不斉炭素を有する場合は光学異性体として存在するが、本発明化合物は、それら異性体あるいはそれらの混合物を包含する。

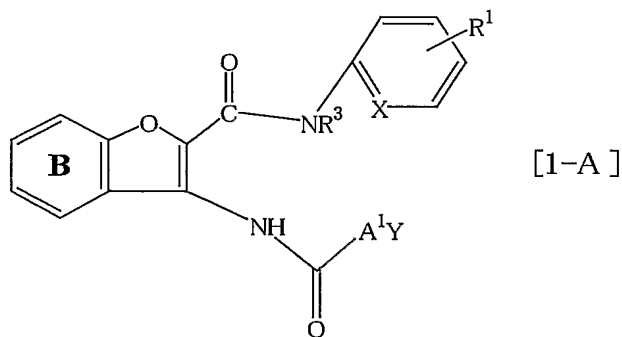
25 また、本発明の化合物[1]には、前記の化合物のプロドラッグも含まれる。プロドラッグとしては、例えば、化合物[1]におけるアミノ、カルボキシなどの官能基を、通常用いられる保護基を用いて保護したものなどがあげられる。

本発明の化合物は、以下の方法により製造することができる。

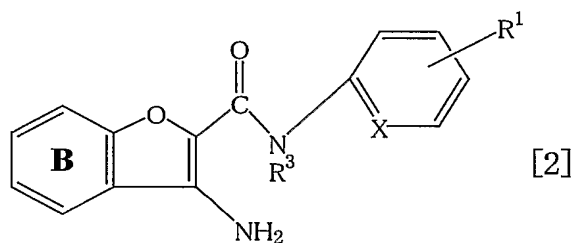
[A法]

本発明の化合物[1]のうち、Aが単結合手または鎖中若しくは鎖端に二重結合

を有していてもよい炭素鎖である化合物、即ち、一般式[1-A]:



(式中、 A^1 が単結合手、鎖中または鎖端に二重結合を有していてもよい炭素鎖を表し、他の記号は前記と同一意味を有する)は、一般式[2]:



5

(式中、記号は前記と同一意味を有する)で示されるアミノ化合物と一般式[3-A]:

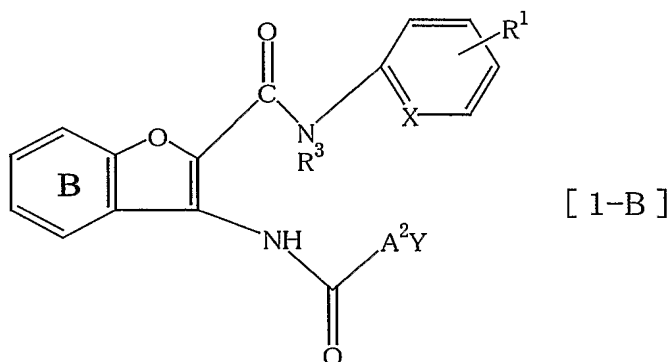


(式中、記号は前記と同一意味を有する)で示されるカルボン酸化合物又はそのカルボキシル基における反応性誘導体とを反応させることにより製することができる。

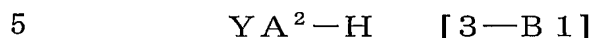
10

[B法]

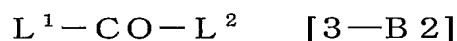
本発明の化合物のうち、Aが酸素原子である場合、または、 A^2 が単結合手であつてYが置換されていてもよいアミノ基である場合、即ち、一般式[1-B]:



(式中、 A^2 が酸素原子であり他の記号は前記と同一意味を有する、または、 A^2 が単結合手でありYが置換されていてもよいアミノ基であり他の記号は前記と同一意味を有する)は、前記化合物[2]と一般式[3-B 1]:



(式中、記号は前記と同一意味を有する)および一般式[3-B 2]:

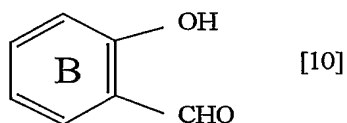


(式中、 L^1 および L^2 は同一又は異なって、脱離基を意味する)で示される化合物を反応させることにより製することができる。

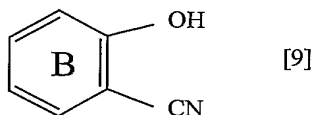
- 10 また、化合物[1]は、必要に応じ、得られた化合物[1-A]および[1-B]の基Y及び／又は環Bの置換基(R^2)を、適宜、アルキル化反応、還元的アルキル化反応、アミド化反応、スルホニルアミド化反応、アミジノエーテル化反応、アリール化反応、還元反応、脱アルキル化反応、加水分解反応、4級アミノ化反応、ホルミル化、ピローリル化、アミノ基およびカルボキシル基の保護反応および脱
- 15 保護反応等により化合物[1]に相互変換することにより製することができる。

[原料製法:化合物[2]の製法]

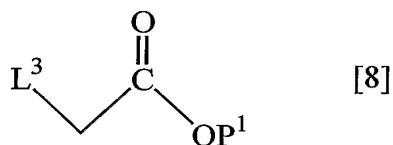
化合物[2]は、一般式[10]:



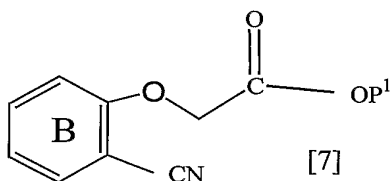
(式中、記号は前記と同一意味を有する)で示される化合物のアルデヒド基をシアノ基に変換し、一般式[9]:



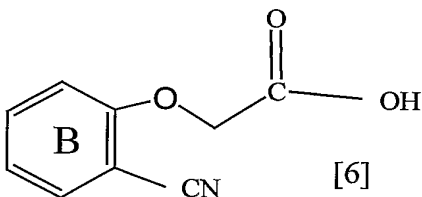
(式中、記号は前記と同一意味を有する)で示される化合物を製し、次いで、化合物[9]に一般式[8]:



- 5 (式中、 L^3 が脱離基であり、 P^1 がカルボキシ基の保護基を意味する)で示される化合物を反応させて、一般式[7]:

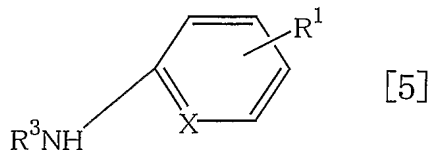


(式中、記号は前記と同一意味を有する)で示される化合物を製し、次いで、化合物[7]の保護基 P^1 を脱保護し、一般式[6]:



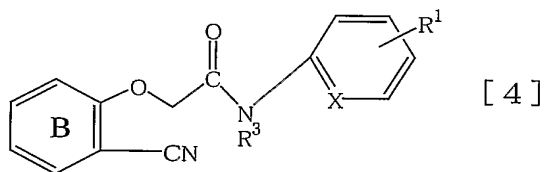
10

(式中、記号は前記と同一意味を有する)で示される化合物を製し、次いで、化合物[6]を、必要に応じ、そのカルボキシ基における反応性誘導体に変換した後、一般式[5]:



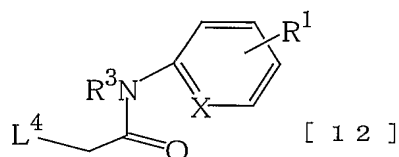
15

(式中、記号は前記と同一意味を有する)で示される化合物を反応させて、一般式[4]:



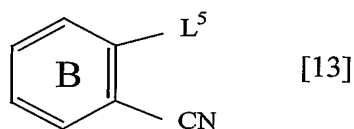
を製し、次いで化合物[4]を環化反応に供することにより製することができる。

また、化合物[9]に一般式[12]:

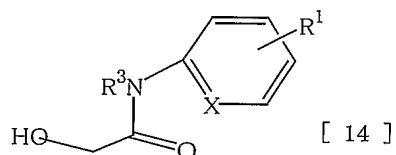


- 5 (式中、 L^4 が脱離基であり、他の記号は前記と同一意味を有する)で示される化合物を反応させることにより、化合物[4]を製することができる。

さらに、一般式[13]:

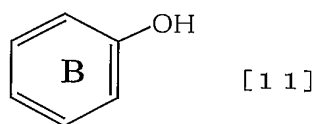


- 10 (式中、 L^5 が脱離基であり、他の記号は前記と同一意味を有する)で示される化合物と一般式[14]:



(式中、記号は前記と同一意味を有する)で示される化合物を反応させることにより、化合物[4]を製することができる。

また、化合物[10]は、一般式[11]:



- 15 (式中、記号は前記と同一意味を有する)で示される化合物をホルミル化することにより製することができる。

上記[A]法～[B]法は以下のようにして実施することができる。

[A法]

化合物[2]に[3-A]で示される化合物を用いて化合物[1-A]を製する工程は、通常のアミド化法にしたがって実施することができる。すなわち、反応は、化合物[2]に化合物[3-A]あるいは化合物[3-A]の反応性誘導体、又はそれらの塩を縮合剤の存在下又は非存在下、必要により脱酸剤の存在下で、適当な溶媒中で実施することができる。縮合剤としては、N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDC)あるいはその塩酸塩、カルボニルジイミダゾール(CDI)、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)、シアノリン酸ジエチル(DEPC)等、通常の縮合剤を好適に用いることができる。とりわけ、DCC、EDC又はその塩酸塩をより好適に用いることができる。化合物[3-A]の反応性誘導体としては、例えば、酸ハライド、混合酸無水物、活性エステル等、縮合に常用されるものをいずれも用いることができる。化合物[3-A]の反応性誘導体への変換に用いることができる活性化剤としては、塩化チオニル、臭化チオニル、オキザリルクロリド、1-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等のN-ヒドロキシアミン系の化合物、p-ニトロフェノール等のフェノール系化合物等があげられ、塩化チオニル、オキザリルクロリド、1-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等を好適に用いることができる。とりわけ、酸クロリド法をより好適に用いることができる。化合物[3-A]又は化合物[3-A]の反応性誘導体の塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸との塩を用いることができる。また、適用する方法によっては、脱酸剤を用いることができ、脱酸剤としては、無機塩基類又は有機塩基類を用いることができる。本反応は塩基の存在下で又はこれら塩基を溶媒として反応することにより、反応が円滑に進行する場合がある。無機塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属類、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸水素アルカリ金属類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の水酸化アルカリ金属類をあげることができ、有機塩基としては、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のトリ低級アルキルアミン類、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,

8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン等の三級アミン類、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、4-ジメチルアミノピリジン等のアミン類、ピリジン、ルチジン、コリジン等をあげることができる。とりわけ、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、
5 ピリジンを用いて実施するのが好ましい。本反応は、溶媒の存在下又は非存在下で行われ、好ましくは溶媒の存在下で行われる。溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であれば制限がなく、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等のアミド系溶媒、アセトニトリル等のニトリル系溶媒、ジメチルスルホキシド、ピリジン、2,6-ルチジン等、および、必要に応じてこれら溶媒の二種類又はそれ以上の混合溶媒なら
10 びにこれら溶媒と水との組み合わせがあげられるが、適用する方法に応じ適宜選択するのが好ましい。とりわけ、ジクロロメタン、クロロホルム、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ピリジン等が好ましく、ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド、
15 ピリジンがより好ましい。本反応は、冷却下～加熱下で幅広く実施することができ、例えば、-10℃～反応混合物の沸点、とりわけ、氷冷下～60℃で好適に実施することができる。

[B法]

化合物[2]に[3-B 1]および[3-B 2]で示される化合物を反応させ化合物
25 [1-B]を製する工程は、通常のカルボニル化法に従って実施することができ、適当な脱酸剤存在下、適当な溶媒中で行うことができる。[3-B 2]で示される化合物における脱離基としては、例えばハロゲン原子を好適に用いることができる。また、化合物[3-B 2]としては、ホスゲン、トリホスゲン、CDI等をあげることができ、とりわけ、トリホスゲンが好適に用いられる。反応に使用され

る脱酸剤としては、無機塩基や有機塩基のいずれも用いることができる。無機塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸水素アルカリ金属類をあげることができ、有機塩基としては、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のトリ低級アルキルアミン類、1,4-ジアザビスクロ[2.2.2]オクタン、1,5-ジアザビスクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン等の三級アミン類、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、4-ジメチルアミノピリジン等のアミン類、ピリジン、ルチジン、コリジン等をあげることができる。とりわけ、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、ピリジンを用いて実施するのが好ましい。また、溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であれば制限がなく、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等のアミド系溶媒、アセトニトリル等のニトリル系溶媒、ピリジン、2,6-ルチジン等、および、必要に応じてこれら溶媒の二種類又はそれ以上の混合溶媒があげられるが、適用する方法に応じ適宜選択するのが好ましい。とりわけ、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ピリジン等が好ましく、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミドがより好ましい。本反応は、-78℃～反応混合物の沸点で幅広く実施することができ、例えば、-10℃～反応混合物の沸点、とりわけ、氷冷下～室温で好適に実施することができる。

また、[A]～[B]法を実施した後、得られた化合物[1-A]および[1-B]で示される化合物中の基Yおよび環Bの置換基中に、さらなる反応が可能な部分が存在する場合(例えば、主にアミンの保護基、アルコール、フェノール性OH、エステル、カルボン酸、ニトロ、ハロゲン等のことを示す)は、必要に応じ、以下の反応等を行い、相互変換することで、所望の化合物[1]を製することができる。

必要に応じて適宜行われる、アルキル化反応、還元的アルキル化反応、アミド化反応、スルホニルアミド化反応、アミジノエーテル化反応、アリアル化反応、還元反応、脱アルキル化反応、加水分解反応、4級アミノ化反応、ホルミル化、ピローリル化、アミノ基およびカルボキシル基の保護反応および脱保護反応等は、次の通り行うことができる。

アルキル化反応は、必要に応じて常法に従って実施することができる。例えば、本反応は、化合物[1]に塩基の存在下又は非存在下で、塩化アルキル、臭化アルキル、ヨウ化アルキル等のハロゲン化アルキルを適当な溶媒中で反応させることにより実施することができる。このとき用いられる塩基としては、無機塩基や有機塩基があげられる。無機塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸水素アルカリ金属類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の水酸化アルカリ金属類をあげることができ、有機塩基としては、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のトリ低級アルキルアミン類、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン等の三級アミン類、ピリジン、ルチジン、コリジン等を用いることができる。とりわけ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等を用いて実施するのが好ましい。また、本反応は、ヨウ化リチウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等のヨウ化アルカリ金属類を添加してもよく、これにより、反応が円滑に進行する場合がある。溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であれば制限がなく、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等のアミド系溶媒、アセトニトリル等のニトリル系溶媒、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール系溶媒、ジメチルスルホキシド、ピリジン、2,6-ルチジン等、および、必要に応じてこれら溶媒の二種類又はそれ以上の混合溶媒があげられるが、適用する方法に応じ適宜選択するの

が好ましい。とりわけ、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1,3-ジメチルー2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、エタノール、ジメチルスルホキシド等が好ましく、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、エタノール、およびこれらの混合溶媒がより好ましい。本反応は、冷却下～加熱下で幅広く実施することができ、とりわけ、
5 -10℃～反応混合物の沸点で好適に実施することができる。

還元的アルキル化反応は、必要に応じて常法に従って実施することができる。例えば、本反応は、化合物[1]に適当な水素化金属還元剤の存在下、あるいは金属触媒存在下での接触水素還元条件下で、対応するカルボニル化合物を適当な溶媒中で反応させることにより実施することができる。水素化金属還元剤としては、
10 通常に用いられるものであれば特に制限はないが、アミド結合等に影響を及ぼさない還元剤が好ましく、水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等を好適に用いることができる。また、本反応は、酢酸等の有機酸類あるいは塩酸等の鉱酸類を添加してもよく、
15 これらの添加により、反応が円滑に進行する場合がある。また、化合物[1]として塩酸等の鉱酸と塩を形成しているアミン類を用いる場合には、適当な中和剤、例えば、トリエチルアミン等の有機塩基類又は酢酸ナトリウム等の酢酸アルカリ金属塩を添加してもよく、これらの添加により、反応が円滑に進行する場合がある。溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であれば制限がなく、例えば、
20 クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1,3-ジメチルー2-イミダゾリジノン等のアミド系溶媒、アセトニトリル等のニトリル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール系溶媒、水等および必要に応じてこれら溶媒の二種類又はそれ以上の混合溶媒を用いることができるが、適用する方法に応じ適宜選択するのが好ましい。とりわけ、ジクロロメタン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、プロパノール等が好ましく、ジクロロメ

タン、ジクロロエタン、テトラヒドロフランがより好ましい。本反応は、冷却下～加熱下で幅広く実施することができ、例えば、 -10°C ～反応混合物の沸点、とりわけ、氷冷下～室温で好適に実施することができる。また、本反応は、金属触媒存在下での接触水素還元反応でも同様に行うことができ、金属触媒としては、

5 パラジウム-炭素、白金-炭素、酸化白金、ラネーニッケル等を用いることができる。また、本反応は、酢酸等の有機酸類あるいは塩酸等の鉍酸類を添加してもよく、これらの添加により、反応が円滑に進行する場合がある。また、化合物

[1]として塩酸等の鉍酸と塩を形成しているアミン類を用いる場合には、適当な中和剤、例えば、トリエチルアミン等の有機塩基類又は酢酸ナトリウム等の酢酸

10 アルカリ金属塩を添加してもよく、これらの添加により、反応が円滑に進行する場合がある。溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であれば制限がなく、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等のアミド系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水

15 素系溶媒、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール系溶媒、水等および必要に応じてこれら溶媒の二種類又はそれ以上の混合溶媒を用いることができるが、適用する方法に応じ適宜選択するのが好ましい。とりわけ、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール等が好ま

20 しく、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール等がより好ましい。本反応は、冷却下～加熱下で幅広く実施することができ、例えば、 -10°C ～反応混合物の沸点、とりわけ、氷冷下～室温で好適に実施することができる。

アミド化反応は、必要に応じて行われるが、前記化合物[2]と化合物[3-A]の反応と同様に行うことができる。

25 スルホニルアミド化反応は、必要に応じて常法に従って実施することができる。例えば、本反応は、化合物[1]に塩基の存在下又は非存在下、置換基を有しても良いアルキルスルホン酸ハロゲン化物を適当な溶媒中で反応させることにより行うことができ、前記化合物[2]と化合物[3-A]のアミド化反応と同様の脱酸剤、溶媒、ならびに反応温度で実施することができる。

アミジノエーテル化反応は、必要に応じて常法により実施することができる。例えば、本反応は、化合物[1]に適当な脱酸剤の存在下又は非存在下、イソシアン酸2-ブロモエチル又はイソシアン酸2-クロロエチルを適当な溶媒中で反応させることにより行うことができる。塩基としては、無機塩基や有機塩基塩基のいずれも用いることができる。無機塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸水素アルカリ金属類等をあげることができ、有機塩基としては、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のトリ低級アルキルアミン類、1,4-ジアザビスクロ[2.2.2]オクタン、1,5-ジアザビスクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン等の三級アミン類、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、4-ジメチルアミノピリジン等のアミン類、ピリジン、ルチジン、コリジン等をあげることができる。とりわけ、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンを用いて実施するのが好ましい。本反応は、溶媒の存在下又は非存在下で行われ、好ましくは溶媒の存在下で行われる。溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であれば制限がなく、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等のアミド系溶媒、アセトニトリル等のニトリル系溶媒、ジメチルスルホキシド、ピリジン、2,6-ルチジン等、および、必要に応じてこれら溶媒の二種類又はそれ以上の混合溶媒があげられる。とりわけ、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド等が好ましく、テトラヒドロフランがより好ましい。本反応は、冷却下～加熱下で幅広く実施することができ、例えば、-10℃～反応混合物の沸点、とりわけ、氷冷下～室温で好適に実施することができる。

アリール化反応は、必要に応じて常法により実施することができる。例えば、本反応は、化合物[1]に適当な塩基の存在下又は非存在下、ハロゲン化アリール

を適当な溶媒中で反応させることにより行うことができる。塩基としては、無機塩基や有機塩基塩基のいずれも用いることができる。無機塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸水素アルカリ金属類等をあげることができ、
5 有機塩基としては、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のトリ低級アルキルアミン類、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン等の三級アミン類、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、4-ジメチルアミノピリジン等のアミン類、ピリジン、
10 ルチジン、コリジン等をあげることができる。とりわけ、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム等を用いて実施するのが好ましい。本反応は、溶媒の存在下又は非存在下で行われ、好ましくは溶媒の存在下で行われる。溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であれば制限がなく、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジエチルエー
15 テル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等のアミド系溶媒、アセトニトリル等のニトリル系溶媒、メタノール、エタノール、プロパノール、2-ブタノール等のアルコール系溶媒、ジメチルスルホキシド、ピリジン、
20 2,6-ルチジン等、および、必要に応じてこれら溶媒の二種類又はそれ以上の混合溶媒があげられる。キシレン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、エタノール、2-ブタノール等が好ましく、とりわけ、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルアセトアミド、2-ブタノールがより好ましい。本反応は、
25 冷却下～加熱下で幅広く実施することができ、例えば、-10℃～反応混合物の沸点、とりわけ、室温～反応混合物の沸点で好適に実施することができる。

また、還元反応は、必要に応じて常法に従って実施することができる。例えば、本反応は、化合物[1]に適当な還元剤、あるいは金属触媒存在下に水素を適当な溶媒中で反応させることにより実施することができる。還元剤としては、通常用

いられるものであれば特に制限はないが、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム等の水素化金属還元剤や、亜鉛、鉄、スズ等の金属あるいは塩化スズ等の金属塩を好適に用いることができ、スズ等の金属あるいは塩化スズ等の金属塩をより好適に用いることができる。また、水素

5 添加反応に用いる金属触媒としては、通常用いられるものであれば特に制限はないが、パラジウム-炭素、ラネーニッケル、ラネーコバルト、酸化白金等を好適に用いることができ、ラネーニッケル等の金属をより好適に用いることができる。また、適用する方法によっては、塩酸等の鉍酸の共存下酸性で反応することにより、反応が円滑に進行する場合がある。水素化金属還元剤による反応に用いる溶

10 媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であれば制限がなく、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等のアミド系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール系溶媒、水等および必要に応じてこれら溶媒の二種類又はそれ以上の混合溶媒を用いることができるが、適用する

15 方法に応じ適宜選択するのが好ましい。亜鉛、鉄、スズ等の金属あるいは塩化スズ等の金属塩による反応に用いる溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であれば制限がなく、例えば、水、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等のアミド系溶媒、アセトニトリル等のニトリル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭

20 化水素系溶媒等および必要に応じてこれら溶媒の二種類又はそれ以上の混合溶媒を用いることができるが、適用する方法に応じ適宜選択するのが好ましい。とりわけ、酢酸エチルあるいは、水、あるいは水とアルコール系溶媒、エーテル系溶媒、アミド系溶媒、ニトリル系溶媒との混合溶媒等が好ましい。金属触媒存在下に水素添加反応に用いる溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であ

25

れば制限がなく、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、芳香族炭化水素系溶媒、アミド系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸系溶媒等および必要に応じてこれら溶媒の二種類又はそれ以上の混合溶媒を用いることができるが、適用する方法に応じ適宜選択するのが好ましい。本反応は、冷却下～加熱下で幅広く実施することができ、例えば、 -10°C ～反応混合物の沸点で好適に実施することができる。

接触水素還元反応で用いる水素の圧力は、通常約1～約100気圧である。本反応の反応時間は、用いる還元剤や触媒の活性および使用量により異なるが、通常は約10分～24時間である。

また、脱アルキル化反応は、必要に応じて常法に従って実施することができる。例えば、本反応は、化合物[1]に適当な脱アルキル化剤を適当な溶媒中あるいは無溶媒で反応させることにより実施することができる。脱アルキル化剤としては、通常に用いられるものであれば特に制限はないが、三臭化ホウ素、三塩化ホウ素、ヨードトリメチルシラン、塩化アルミニウム(III)、塩化ピリジニウム等を好適に用いることができ、とりわけ、三臭化ホウ素、ヨードトリメチルシラン等を用いて実施するのが好ましい。溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であれば制限がなく、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等のアミド系溶媒、アセトニトリル等のニトリル系溶媒等、および、必要に応じてこれら溶媒の二種類又はそれ以上の混合溶媒があげられるが、適用する方法に応じ適宜選択するのが好ましい。本反応は、冷却下～加熱下で幅広く実施することができ、とりわけ、 -78°C ～反応混合物の沸点で好適に実施することができる。

また、加水分解反応は常法により適宜行うことができる。

また、4級アミノ化反応は、必要に応じて行われるが、前記アルキル化反応と同様に行うことができる。

また、ピローリル化は、例えば、アミノ基を有する化合物とテトラヒドロ-2,5-ジメトキシフランを、酸の存在下、適当な溶媒中で反応させることにより

実施することができる。酸としてはギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸または塩酸等の鉱酸類が挙げられ、これらを溶媒として使用することもできる。溶媒としては、前述した有機酸または鉱酸の他、反応に支障をきたさない不活性溶媒であれば制限がなく、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等のアミド系溶媒、アセトニトリル等のニトリル系溶媒があげられるが、有機酸が好ましい。本反応は、冷却下～加熱下で幅広く実施することができる、とりわけ、 -78°C ～反応混合物の沸点で好適に実施することができる。

また、アミノ基およびカルボキシル基の保護反応および脱保護反応は、必要に応じ行われるが、任意の公知の方法を適宜用いることができる。

[原料製法:化合物[2]の製法]

(1)化合物[10]のアルデヒド基をシアノ基に変換して、化合物[9]を製する工程は、化合物[10]にギ酸ナトリウムの存在下又は非存在下、ヒドロキシアミン又はその塩酸塩を適当な溶媒中に作用させることにより実施することができる。また、脱水剤を加えてもよい。溶媒としてはギ酸等の低級有機脂肪酸類を用いることができるが、適用する方法に応じ適宜選択するのが好ましい。本反応は、冷却下～加熱下で幅広く実施することができ、例えば、氷冷下～反応混合物の沸点、とりわけ、反応混合物の沸点で好適に実施することができる。

(2)次いで、得られた化合物[9]に化合物[8]を作用させて、化合物[7]を製する工程は、通常フェノールのO-アルキル化反応により行うことができる。本反応は、適当な塩基の存在下又はこれら塩基を溶媒として、化合物[9]に化合物[8]を適当な溶媒中で作用させることにより実施することができる。化合物[8]における脱離基としては、例えばハロゲン原子を好適に用いることができる。また、化合物[8]におけるカルボキシル基の保護基としては、例えば低級アルキル基、フェニル低級アルキル基を好適に用いることができる。塩基としては、無機塩基や有機塩基のいずれも用いることができ、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム

ム等の炭酸アルカリ金属類、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸水素アルカリ金属類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の水酸化アルカリ金属類、水素化ナトリウム類の水素化アルカリ金属類、ナトリウムメトキシド、*t*-ブトキシカリウム等のアルコキシアルカリ金属類、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のトリ低級アルキルアミン類、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン等の三級アミン類、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、4-ジメチルアミノピリジン等のアミン類、ピリジン、ルチジン、コリジン等を用いることができる。とりわけ、炭酸アルカリ金属類、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等を用いることが好ましい。溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であれば制限がなく、例えば、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等のアミド系溶媒、アセトニトリル等のニトリル系溶媒、メタノール、エタノール、プロパノール、2-ブタノール等のアルコール系溶媒、ジメチルスルホキシド、ピリジン、2,6-ルチジン等、および、必要に応じてこれら溶媒の二種類又はそれ以上の混合溶媒があげられる。とりわけ、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等のアミド系溶媒が好ましい。本反応は、冷却下～加熱下で幅広く実施することができ、とりわけ、氷冷下～反応混合物の沸点で好適に実施することができる。また、本反応は、ヨウ化リチウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等のヨウ化アルカリ金属類を添加してもよく、これにより、反応が円滑に進行する場合がある。

(3)化合物[7]の保護基を除去して化合物[6]を製する工程は、カルボキシル基の脱保護に通常用いられる方法を用いることができる。

(4)化合物[5]に化合物[6]で示される化合物を縮合して化合物[4]を得る工程

は、化合物[2]に化合物[3-A]で示される化合物を反応させる工程と同様に行うことができる。

(5)化合物[4]を環化して化合物[2]で示される化合物を製する工程は、化合物[4]を適当な溶媒中で塩基処理することにより行うことができる。塩基としては、
5 無機塩基や有機塩基塩基のいずれも用いることができ、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の炭酸アルカリ金属類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の水酸化アルカリ金属類、水素化ナトリウム類の水素化アルカリ金属類、ナトリウムメトキシド、*t*-ブトキシカリウム等のアルコキシアルカリ金属類、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のトリ低
10 級アルキルアミン類、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン等の三級アミン類、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、4-ジメチルアミノピリジン等のアミン類、ピリジン、ルチジン、コリジン等を用いることができる。とりわけ、炭酸アルカリ金属類、アルコキシアルカリ
15 金属類、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等を用いることが好ましい。本反応は、溶媒の存在下又は非存在下で行われ、好ましくは溶媒の存在下で行われる。溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であれば制限がなく、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジ
20 メトキシエタン等のエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等のアミド系溶媒、アセトニトリル等のニトリル系溶媒、メタノール、エタノール、プロパノール、2-ブタノール等のアルコール系溶媒、ジメチルスルホキシド、ピリジン、2,6-ルチジン等、および、必要に応じてこれら溶媒の二種類又はそれ以上の
25 混合溶媒があげられる。キシレン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、メタノール、ピリジン等が好ましく、とりわけ、N,N-ジメチルアセトアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノンがより好ましい。本反応は、冷却下～加熱下で幅広く実施することができ、とりわけ、氷冷下～反応混合物の

沸点で好適に実施することができる。

(6)化合物[9]に化合物[12]を反応させ、化合物[4]を製する工程は、塩基の存在下、必要に応じて適当な溶媒中で行うことができる。化合物[12]における脱離基としては、例えばハロゲン原子を好適に用いることができる。本反応に用

5 いる塩基としては、例えば、無機塩基、有機塩基などをあげることができる。無機塩基としては、炭酸アルカリ金属類(炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等)、炭酸水素アルカリ金属類(炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等)、水酸化アルカリ金属類(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、水素化アルカリ金属類(水素化ナトリウム類)などをあげることができ、また、炭酸セシウム

10 およびヨウ化ナトリウムの混合物も使用することができる。有機塩基としては、アルコキシアルカリ金属類(ナトリウムメトキシド、*t*-ブトキシカリウム等)、トリ低級アルキルアミン類(トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等)、三級アミン類(1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン等)、アミン類(N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、4-ジメチルアミノピリジン等)、ピリジン、ルチジン、コリジンなどをあげることができる。とりわけ、炭酸アルカリ金属類、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等を用いることが好ましい。なお、本反応においては、上

15 記塩基を溶媒として用いることもできる。本反応で用いる溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であればいかなるものでもよく、例えば、ケトン系溶媒(アセトン、メチルエチルケトン等)、芳香族炭化水素系溶媒(ベンゼン、トルエン、キシレン等)、エーテル系溶媒(ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等)、アミド系溶媒(N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等)、ニトリル系溶媒(アセトニトリル等)、アルコ

20 ール系溶媒(メタノール、エタノール、プロパノール、2-ブタノール等)、ジメチルスルホキシド、ピリジン、2,6-ルチジンなどがあげられ、これら溶媒の2以上の混合溶媒であってもよい。とりわけ、ケトン系溶媒、アミド系溶媒が好ましい。本反応の反応温度は、通常氷冷下から溶媒の還流温度である。本反応の

25

反応時間は通常30分から24時間であり、必要に応じて、これ以上またはこれ以下の時間を適宜選択することができる。また、本反応は、ヨウ化リチウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等のヨウ化アルカリ金属類を添加してもよく、これにより、反応が円滑に進行する場合がある。

- 5 化合物[13]と化合物[14]との反応は、塩基の存在下、必要に応じて適当な溶媒中で行うことができる。化合物[13]における脱離基としては、例えばハロゲン原子、ニトロ基を好適に用いることができる。本反応で用いる塩基としては、炭酸アルカリ金属類(炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等)、水素化アルカリ金属類(水素化ナトリウム等)、アルコキシアルカリ金属類(ナトリウムメトキシド、カリウムt-ブトキシド等)が好ましく、とりわけ水素化ナトリウムが好ましい。用いる溶媒としては、アミド系溶媒(N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等)、エーテル系溶媒(ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等)が好ましく、とりわけN,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等が好ましい。
- 10
- 15

- また、化合物[11]をホルミル化して化合物[10]を製する工程は、必要に応じて常法に従って実施することができ、例えば、ダフ反応、ガッターマン-コッホ反応、ビルスマイヤー反応、等の方法に従ってホルミル化剤を適当な溶媒中で反応させることにより実施することができる。ホルミル化剤としては、通常に用いられるものであれば特に制限はないが、ヘキサメチレンテトラミン等を好適に用いることができる。溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であれば制限がなく、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸等の有機酸、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等のアミド系溶媒、
- 20
- 25

アセトニトリル等のニトリル系溶媒、水および、必要に応じてこれら溶媒の二種類又はそれ以上の混合溶媒があげられるが、適用する方法に応じ適宜選択するのが好ましい。本反応は、冷却下～加熱下で幅広く実施することができ、とりわけ、 -78°C ～反応混合物の沸点で好適に実施することができる。

5 このようにして得られる本発明化合物は再結晶法、カラムクロマト法などの有機合成化学の分野における公知の方法により単離精製することができる。

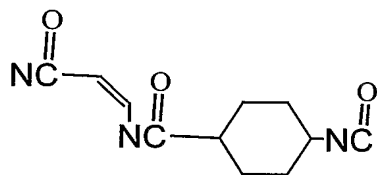
 本発明の化合物[1]またはその薬理的に許容しうる塩は、優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用を有することから、哺乳動物(例えば、ヒト、サル、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウマ、ウシ、マウス、ラット、モルモットなど)に対して、
10 血栓ならびに塞栓によって引き起こされる各種疾患、例えば、安定狭心症、不安定狭心症、脳血栓、脳梗塞、脳塞栓、一過性脳虚血発作(TIA)、くも膜下出血後の脳血管れん縮等の虚血性脳血管障害、冠動脈血栓形成による虚血性心疾患、うっ血性慢性心不全、心筋梗塞、急性心筋梗塞、肺梗塞、肺塞栓、肺血管障害、エコノミークラス症候群、腎疾患(糖尿病性腎症、慢性糸球体腎炎、IgA腎症等)、アテローム硬化症を伴った血栓形成、末梢動脈閉塞症、末梢静脈閉塞症、
15 バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群(DIC)、人工血管術後または人工弁あるいは関節置換後の血栓形成、間欠性跛行、経皮的経管式冠動脈形成術(PTCA)あるいは経皮的経管式冠動脈再開通療法(PTCR)等の血行再建後の血栓形成および再開塞、全身性炎症性反応症候群(SIRS)、多臓器不全(MODS)、
20 体外循環時の血栓形成、採血時の血液凝固、糖尿病性循環障害、移植時の拒絶反応、移植時の臓器保護あるいは機能改善などの予防または治療に有用である。

 また、本発明化合物は、優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用を有すると同時に、毒性が軽減され、既存抗凝固薬の副作用(出血など)がほとんどみられない
25 特徴を有する。

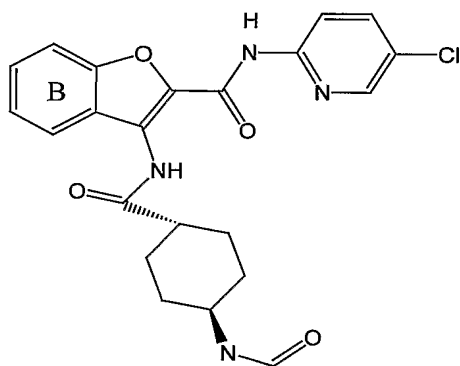
 また、分布容積(体内薬物量/血中濃度)が小さいFXa阻害剤は、リン脂質症や肝毒性等の副作用を実質的に示さない。従って、分布容積が小さいFXa阻害剤、特に分布容積が $0.1 \sim 3.0 \text{ L/kg}$ で、FXa阻害作用(IC_{50})が 100 nM 以下のFXa阻害剤は、リン脂質症や肝毒性等の副作用を実質的に示さず、血栓症

治療薬として有用である。例えば、トランス-5-ジメチルアミノカルボニル-3-[4-(N-ホルミル-N-メチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミドは、
 5 リン脂質症や肝毒性等の副作用を実質的に示さない優れた薬物である。

分布容積の小さいFXa阻害剤は、構造的には、式:



で表される部分構造を有するものが好ましく、とりわけ、式:



で表される部分構造を有するものが好ましい。

本発明の化合物[1]またはその薬理学的に許容しうる塩は、当該化合物の治療上有効量および薬理学的に許容される担体からなる医薬組成物に製剤化することができる。薬理学的に許容される担体としては、希釈剤、結合剤(シロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガカント、ポリビニルピロリドン)、賦形剤(乳糖、ショ糖、コーンスターチ、リン酸カリウム、ソルビット、グリシン)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ)、崩壊剤(バレイショデンプン)および湿潤剤(ラウリル硫酸ナトリウム)等を挙げることができる。

本発明の化合物[1]またはその薬理的に許容しうる塩は、経口的または非経口的に投与することができ、適当な医薬製剤として用いることができる。経口的に

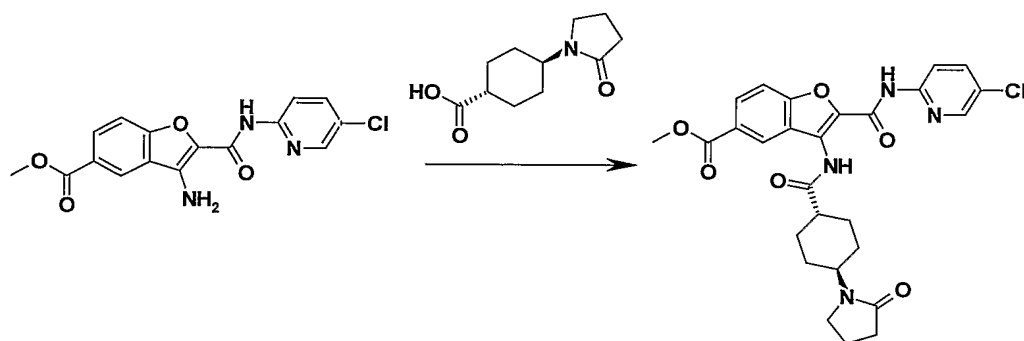
投与する場合の適当な医薬製剤としては、例えば、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤などの固体製剤、あるいは溶液製剤、懸濁製剤または乳化製剤などが挙げられる。非経口的に投与する場合の適当な医薬製剤としては、坐剤、注射用蒸留水、生理食塩水またはブドウ糖水溶液などを用いた注射剤または点滴製剤、あるいは吸入剤等が挙げられる。

本発明の化合物[1]またはその薬理的に許容し得る塩の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態或いは疾患の種類・程度によっても異なるが、通常、1日当たり約0.1～50mg/kg、とりわけ約0.1～30mg/kg程度とするのが好ましい。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を実施例、参考例により詳細に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

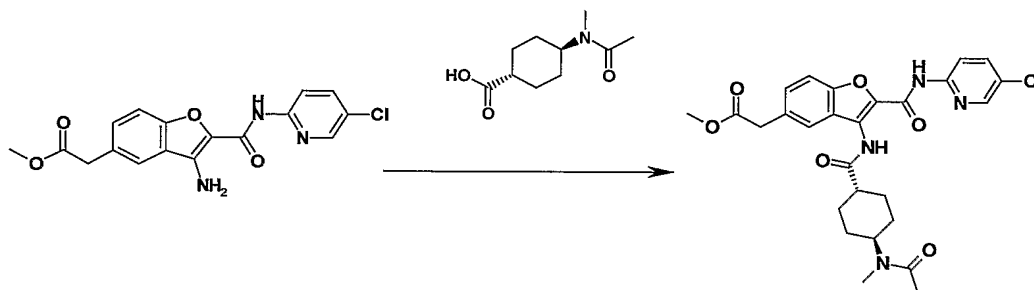
実施例1：トランス-5-メトキシカルボニル-3-[4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド



参考例113で得られるトランス-4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボン酸634mgを塩化チオニル10mlに溶解し、室温にて4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、クロロホルム5mlに溶解し、氷冷下、参考例72で得られる3-アミノ-5-メトキシカルボニル-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド691mgのピリジン15ml懸濁液に滴下した。滴下終了後、反応液を室温に戻し17時間攪拌

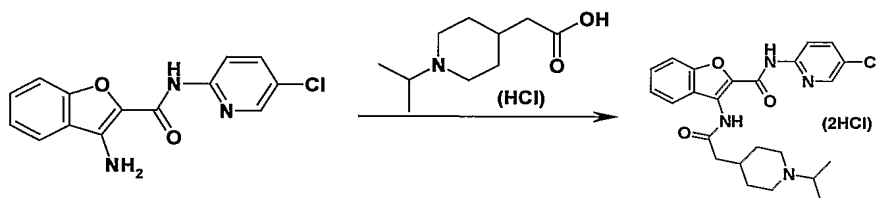
した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム)にて精製し、表題化合物 785 mg を得た。APCI-MS M/Z: 539/541 [M+H]⁺。

実施例 2: トランス-3-[4-(N-アセチル-N-メチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-5-メトキシカルボニルメチル-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド



参考例 114 で得られるトランス-4-(N-アセチル-N-メチルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸 1.80 g を塩化チオニル 20 ml に溶解し、室温にて 12 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣をクロロホルム 70 ml に溶解し、氷冷下、参考例 73 で得られる 3-アミノ-5-メトキシカルボニルメチル-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 2.20 g を加えた。さらにピリジン 4.95 ml を加えた後、反応液を室温に戻し 3 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1 に続き、酢酸エチル)にて精製し、表題化合物 2.97 g を得た。APCI-MS M/Z: 541/543 [M+H]⁺。

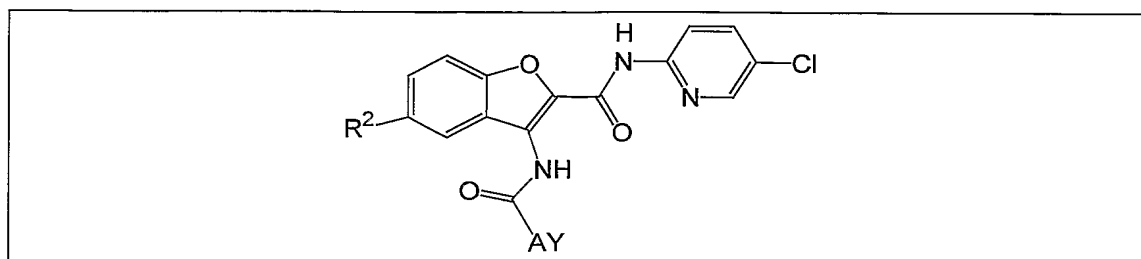
実施例 3: 3-[2-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)アセチルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド・2 塩酸塩


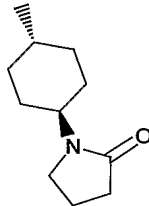
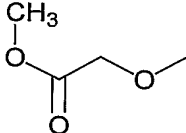
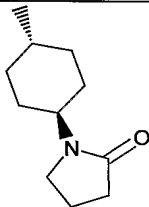

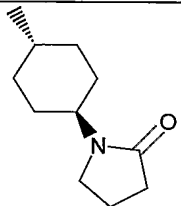

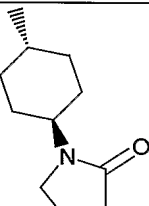
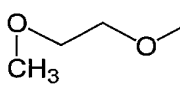
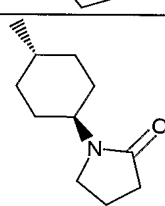
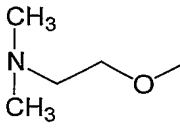
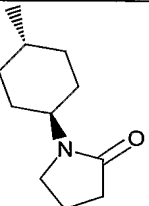
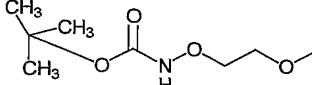
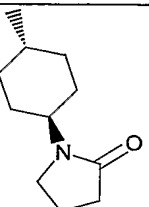


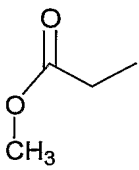
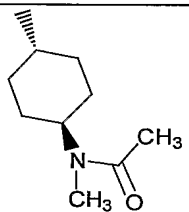
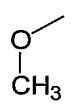
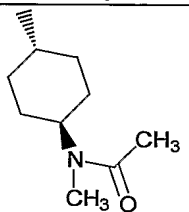
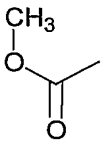
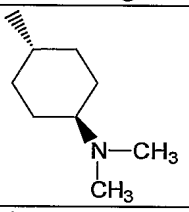
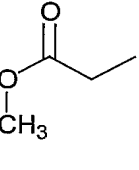
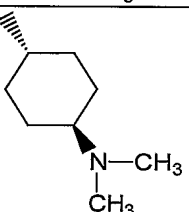

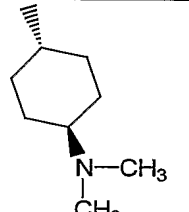

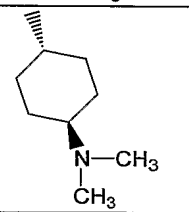

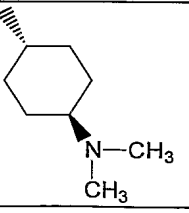
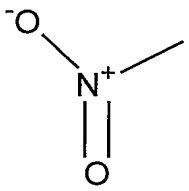
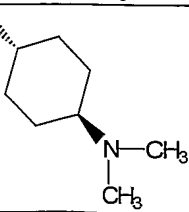
参考例 129 で得られる (1-イソプロピルピペリジン-4-イル)酢酸・塩酸塩 432 mg を塩化チオニル 5 ml に溶解し、室温にて 3 時間攪拌した。減圧下、塩化チオニルを留去後、得られる残渣をジクロロメタン 10 ml に溶解し氷冷した。この溶液に、参考例 74 で得られる 3-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 374 mg およびピリジン 420 μ l を加えた後、反応液を室温に戻し、3 時間攪拌した。反応液に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルムに続き、クロロホルム/メタノール=10/1、さらに 6/1) にて精製し、3-[2-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)アセチルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 489 mg を得た。続いて、ジクロロメタン 10 ml に溶解し、4 規定塩化水素-ジオキサン 5 ml を加え、室温にて 30 分攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られる残渣をメタノール-クロロホルムに懸濁後、析出物を濾取し、表題化合物 423 mg を得た。APCI-MS M/Z: 455/457 [M+H]⁺。

実施例 4-75

対応するアミノ化合物とカルボン酸化合物を実施例 1、実施例 2、あるいは実施例 3 と同様の方法で処理することによりフリー体、あるいはさらに塩化水素処理することにより塩酸塩として、以下の化合物を得た。

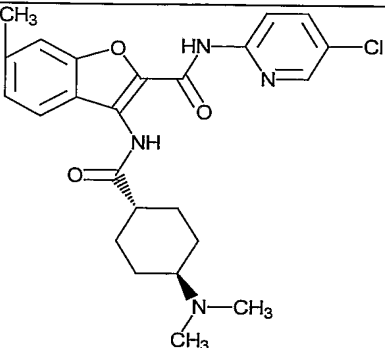
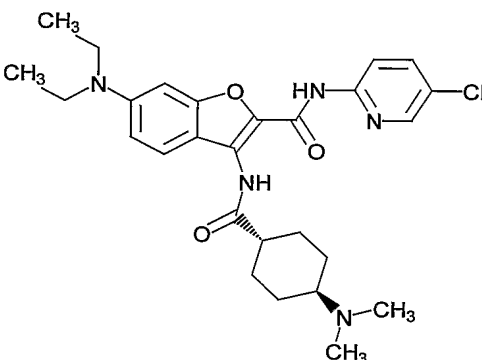
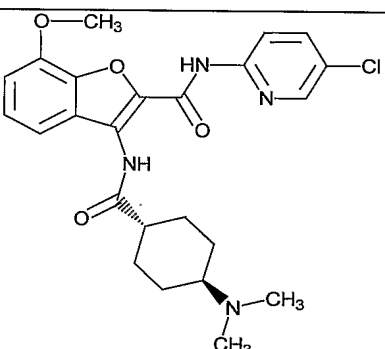
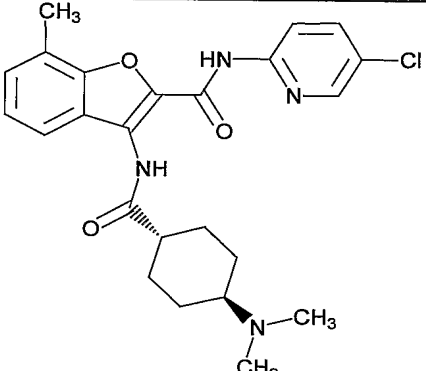


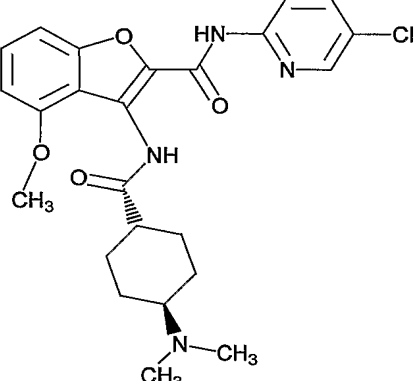
実施例番号	-R ²	-AY	物理恒数等
4			APCI-MS M/Z: 511/513 [M+H] ⁺
5			APCI-MS M/Z: 369/571 [M+H] ⁺
6			APCI-MS M/Z: 506/508 [M+H] ⁺
7			APCI-MS M/Z: 497/499 [M+H] ⁺
8			APCI-MS M/Z: 555/557 [M+H] ⁺
9			APCI-MS M/Z: 568/570 [M+H] ⁺ 塩酸塩
10			APCI-MS M/Z: 673/675 [M+NH ₄] ⁺

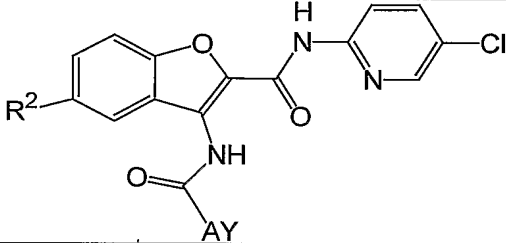
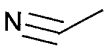
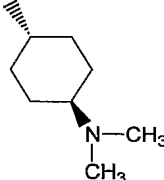
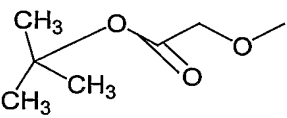
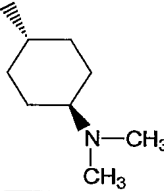
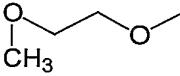
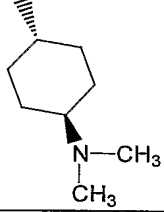
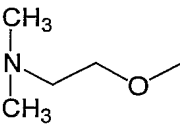
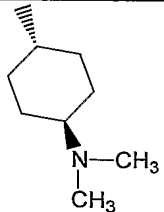
11			APCI-MS M/Z: 541/543 [M+H] ⁺
12			APCI-MS M/Z: 499/501 [M+H] ⁺
13			APCI-MS M/Z: 499/501 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
14			APCI-MS M/Z: 513/515 [M+H] ⁺ 塩酸塩
15			APCI-MS M/Z: 475/477 [M+H] ⁺
16			APCI-MS M/Z: 519/521 [M+H] ⁺
17			APCI-MS M/Z: 455/457 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
18			APCI-MS M/Z: 486/488 [M+H] ⁺ 塩酸塩

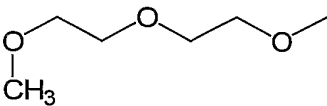
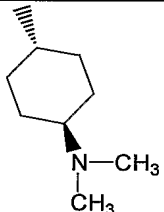
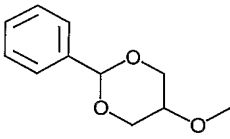
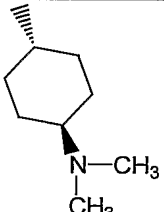
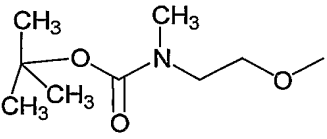
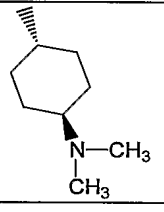
19			APCI-MS M/Z: 471/473 [M+H] ⁺ 塩酸塩
20			APCI-MS M/Z: 529/531 [M+H] ⁺
21			APCI-MS M/Z: 584/586 [M+H] ⁺
22			APCI-MS M/Z: 604/606 [M+H] ⁺ 塩酸塩

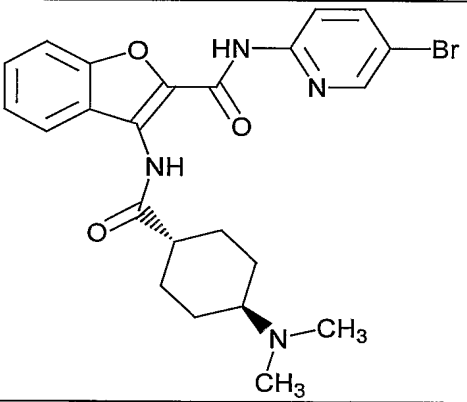
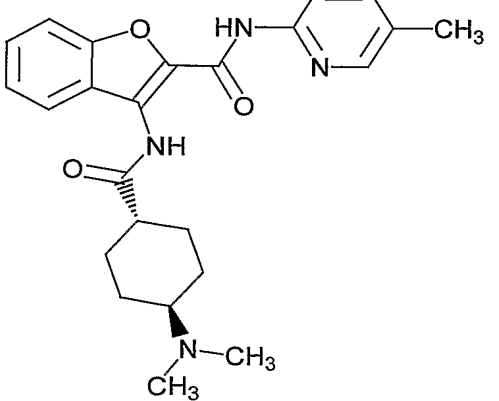
実施例番号	構造式	物理恒数等
23		APCI-MS M/Z: 471/473 [M+H] ⁺ 塩酸塩
24		APCI-MS M/Z: 519/521 [M+H] ⁺ 2塩酸塩

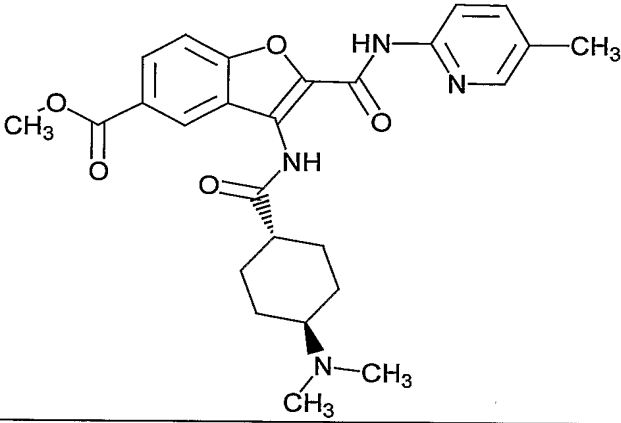
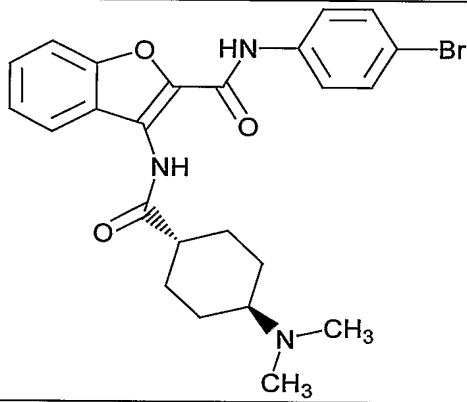
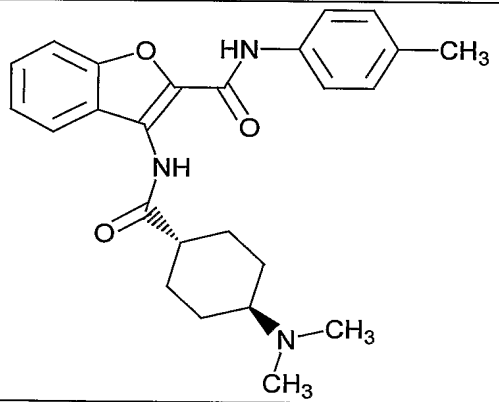
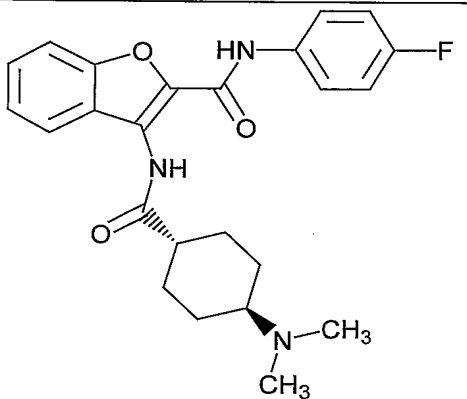
25		APCI-MS M/Z: 455/457 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
26		APCI-MS M/Z: 512/514 [M+H] ⁺ 3塩酸塩
27		APCI-MS M/Z: 471/473 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
28		APCI-MS M/Z: 455/457 [M+H] ⁺ 2塩酸塩

29		APCI-MS M/Z: 471/473 [M+H] ⁺ 塩酸塩
----	--	---

			
実施例番号	-R ²	-AY	物理恒数等
30			APCI-MS M/Z: 466/468 [M+H] ⁺ 塩酸塩
31			APCI-MS M/Z: 571/573 [M+H] ⁺
32			APCI-MS M/Z: 515/517 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
33			APCI-MS M/Z: 528/530 [M+H] ⁺ 3塩酸塩

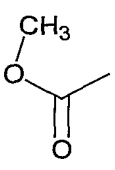
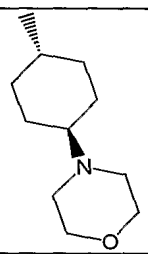
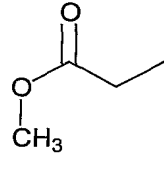
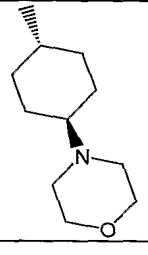
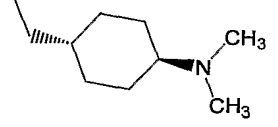
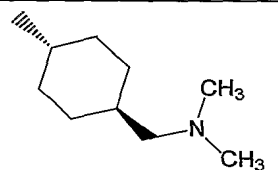
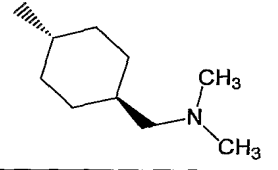
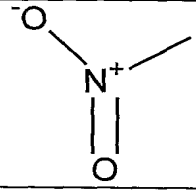
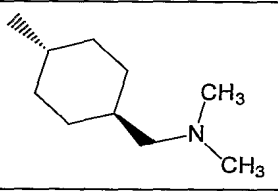
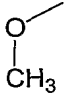
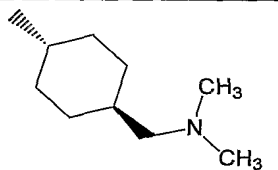
34			APCI-MS M/Z: 559/561 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
35			APCI-MS M/Z: 619/621 [M+H] ⁺
36			APCI-MS M/Z: 614/616 [M+H] ⁺

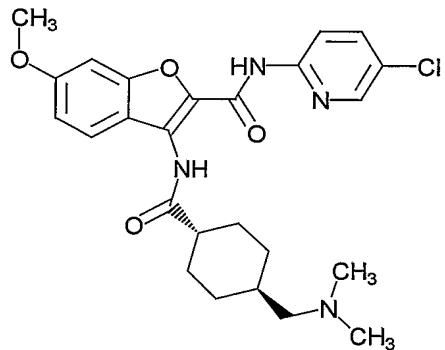
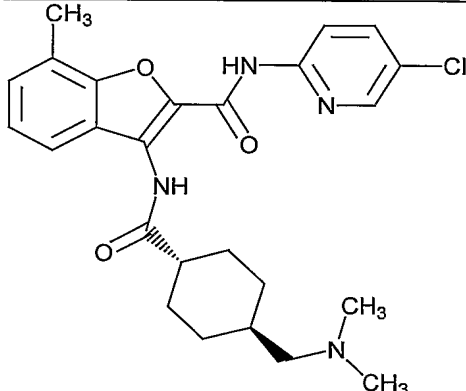
実施例番号	構造式	物理恒数等
37		APCI-MS M/Z: 485/487 [M+H] ⁺
38		APCI-MS M/Z: 421 [M+H] ⁺ Hydrochloride

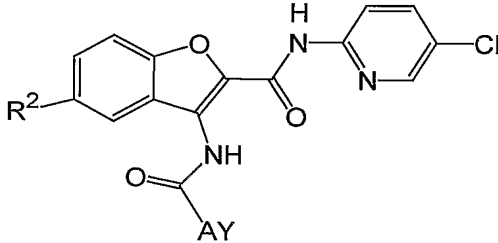

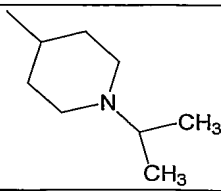

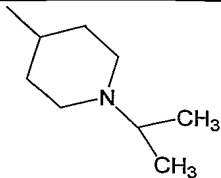
実施例番号	構造式	物理恒数等
39		APCI-MS M/Z: 479 [M+H] ⁺ Dihydrochloride
40		APCI-MS M/Z: 484/486 [M+H] ⁺
41		APCI-MS M/Z: 420 [M+H] ⁺
42		APCI-MS M/Z: 424 [M+H] ⁺

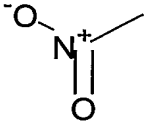
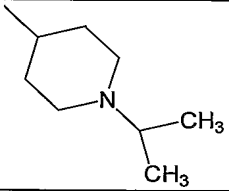

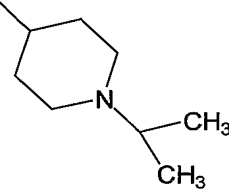
実施例番号	構造式	物理恒数等
43		APCI-MS M/Z: 436 [M+H] ⁺

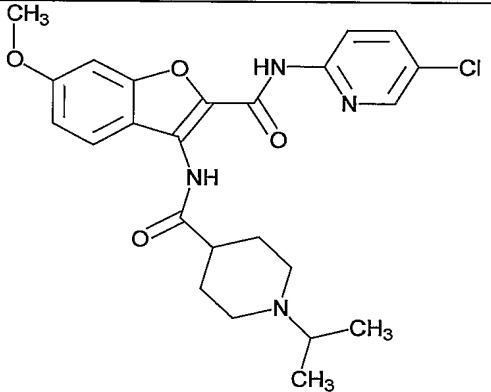
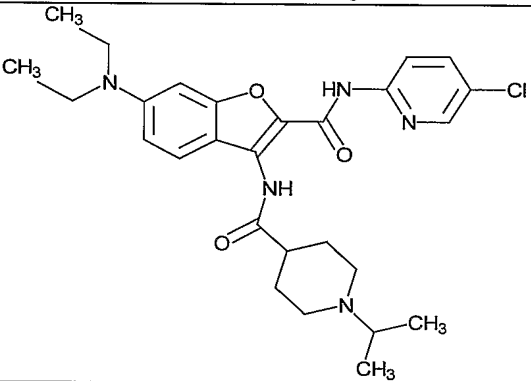
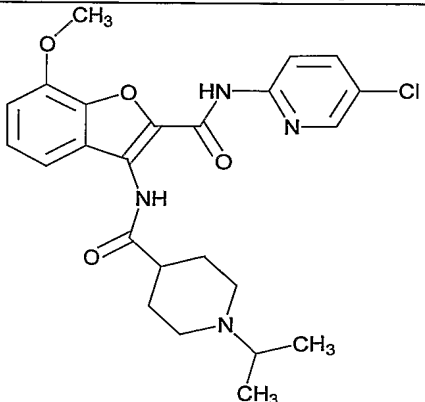
実施例番号	-R ²	-AY	物理恒数等
44			APCI-MS M/Z: 525/527 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
45			APCI-MS M/Z: 539/541 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
46			APCI-MS M/Z: 555/557 [M+H] ⁺

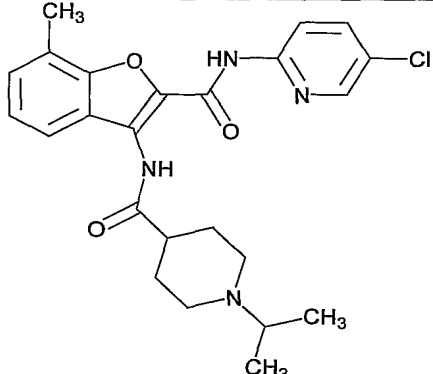
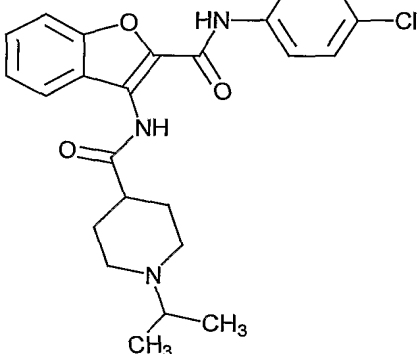
47			APCI-MS M/Z: 541/543 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
48			APCI-MS M/Z: 555/557 [M+H] ⁺ 塩酸塩
49	-H		APCI-MS M/Z: 455/456 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
50	Cl		APCI-MS M/Z: 489/491 [M+H] ⁺ 塩酸塩
51	Br		APCI-MS M/Z: 533/535 [M+H] ⁺ 塩酸塩
52			APCI-MS M/Z: 500/502 [M+H] ⁺ 塩酸塩
53			APCI-MS M/Z: 485/487 [M+H] ⁺ 塩酸塩

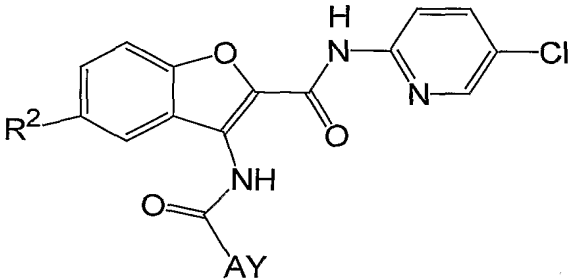

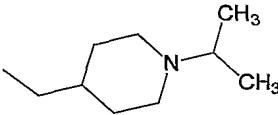

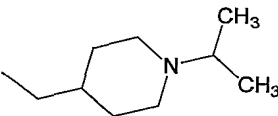
実施例番号	構造式	物理恒数等
54		APCI-MS M/Z: 485/487 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
55		APCI-MS M/Z: 469/471 [M+H] ⁺ 塩酸塩

			
実施例番号	-R ²	-AY	物理恒数等
56			APCI-MS M/Z: 475/477 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
57			APCI-MS M/Z: 519/521 [M+H] ⁺ 2塩酸塩

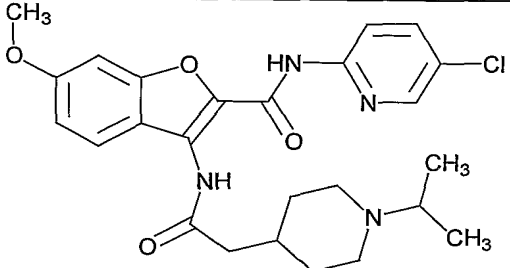
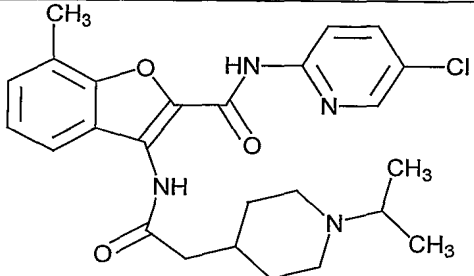
58			APCI-MS M/Z: 486/488 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
59			APCI-MS M/Z: 471/473 [M+H] ⁺ 2塩酸塩

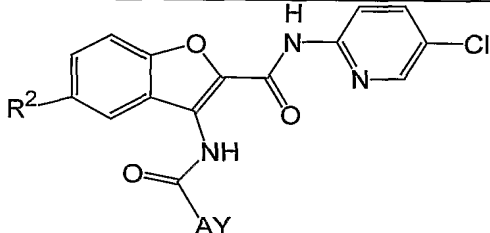
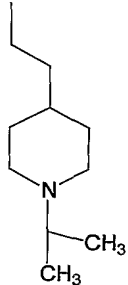
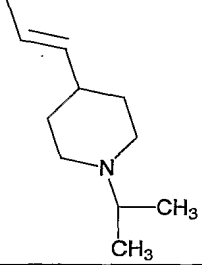
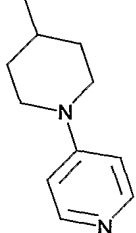
実施例番号	構造式	物理恒数等
60		APCI-MS M/Z: 471/473 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
61		APCI-MS M/Z: 512/514 [M+H] ⁺ 3塩酸塩
62		APCI-MS M/Z: 471/473 [M+H] ⁺ 2塩酸塩

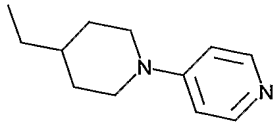
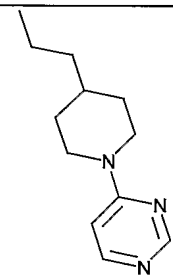
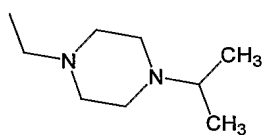
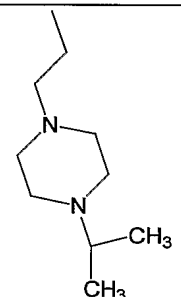
63		APCI-MS $M/Z: 455/457 [M+H]^+$ 2塩酸塩
64		APCI-MS $M/Z: 440 [M+H]^+$

			
実施例番号	$-R^2$	$-AY$	物理恒数等
65			APCI-MS $M/Z: 533/535 [M+H]^+$ 2塩酸塩
66			APCI-MS $M/Z: 485/487 [M+H]^+$ 2塩酸塩

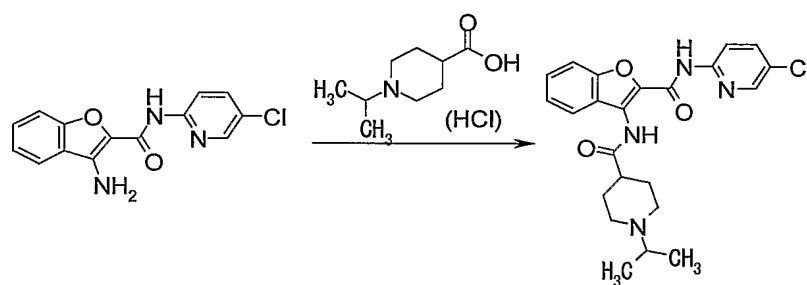
実施例番号	構造式	物理恒数等
-------	-----	-------

67		APCI-MS $M/Z: 485/487 [M+H]^+$ 2塩酸塩
68		APCI-MS $M/Z: 469/471 [M+H]^+$ 2塩酸塩

			
実施例番号	-R²	-AY	物理恒数等
69	-H		APCI-MS $M/Z: 469/471 [M+H]^+$ 2塩酸塩
70	-H		APCI-MS $M/Z: 467/468 [M+H]^+$ 塩酸塩
71	-H		APCI-MS $M/Z: 476 [M+H]^+$

72	-H		APCI-MS M/Z: 490 [M+H] ⁺
73	-H		APCI-MS M/Z: 505/507 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
74	-H		APCI-MS M/Z: 456/458 [M+H] ⁺ 3塩酸塩
75	-H		APCI-MS M/Z: 470/472 [M+H] ⁺ 3塩酸塩

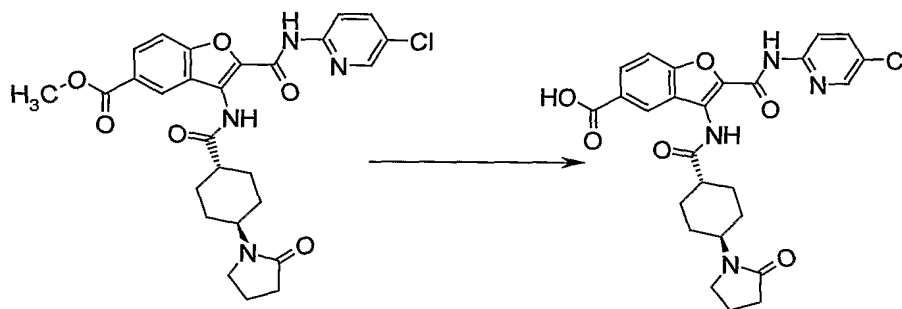
実施例 76: 3-[(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)カルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド



- 5 参考例 74 で得られる 3-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 201 mg を N,N-ジメチルホルムアミド 6 ml に溶解し、参考例 130 で得られる (1-イソプロピルピペリジン-4-イル)カルボン酸・塩酸塩 199 mg、4-ジメチルアミノピリジン 137 mg および塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 20

3 mg を順次加え、60℃にて4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、NH-シリカゲルパッドを通した。溶媒を減圧下留去し、得られる残渣をリサイクルHPLCにて精製した後、ジエチルエーテル-n-ヘキサンに懸濁した。析出物を濾取し、表題化合物 174 mg を得た。APCI-MS M/Z: 441 [M+H]⁺。

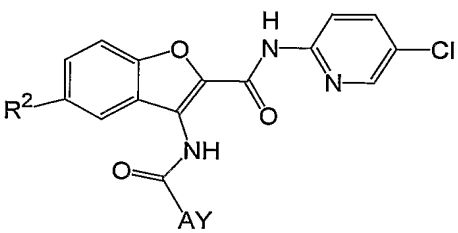
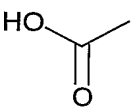
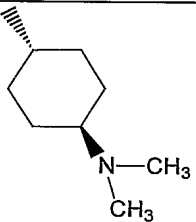
実施例 77: トランス-5-カルボキシ-3-[4-(2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド

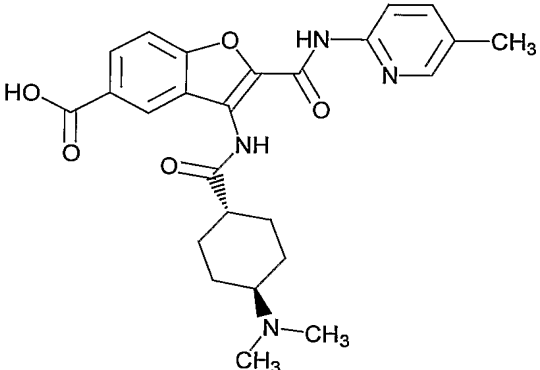


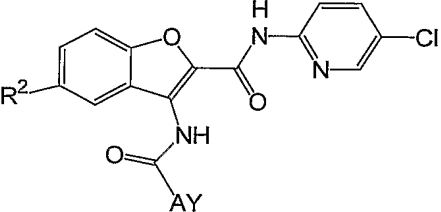
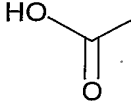
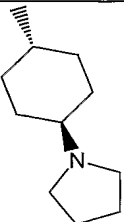
実施例 1 で得られるトランス-5-メトキシカルボニル-3-[4-(2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 710 mg をテトラヒドロフラン-メタノール(1:1) 10 ml に懸濁し、氷冷下、4 規定水酸化ナトリウム水溶液 2 ml を加えた後、室温に戻し 18 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、氷水を注ぎ、10%塩酸を加え中和した。析出物を濾取し、水で洗浄後、乾燥し、表題化合物 655 mg を得た。ESI-MS M/Z: 523/525 [M-H]⁻。

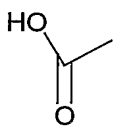
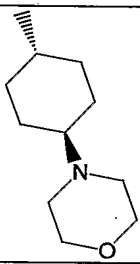
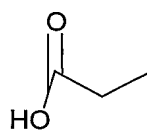
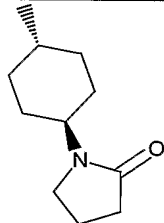
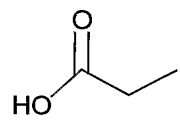
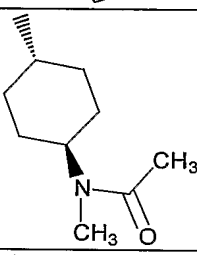
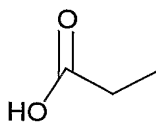
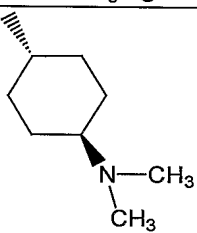
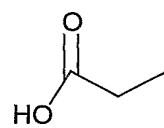
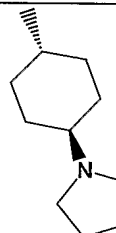
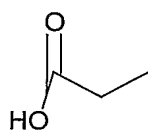
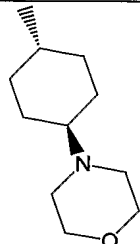
実施例 78-86

対応するカルボン酸エステルを実施例 77 と同様の方法で処理することによりフリー体、あるいはさらに塩化水素処理することにより塩酸塩として、以下の化合物を得た。

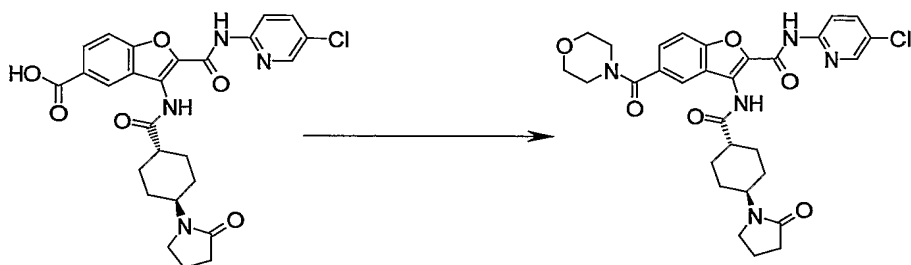
			
実施例番号	-R²	-AY	物理恒数等
78			APCI-MS M/Z: 483/485 [M-H]⁻

実施例番号	構造式	物理恒数等
79		ESI-MS M/Z: 463 [M-H]⁻

			
実施例番号	-R²	-AY	物理恒数等
80			ESI-MS M/Z: 509/511 [M-H]⁻

81			APCI-MS M/Z: 527/529 [M+H] ⁺
82			ESI-MS M/Z: 537/539 [M-H] ⁻
83			ESI-MS M/Z: 525/527 [M-H] ⁻
84			ESI-MS M/Z: 497/499 [M-H] ⁻
85			ESI-MS M/Z: 523/525 [M-H] ⁻
86			ESI-MS M/Z: 541/543 [M+H] ⁺

実施例 87: トランス-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)-3-[4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド

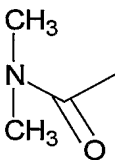
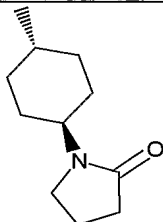
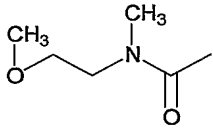
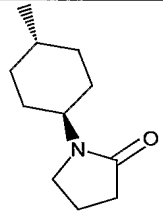
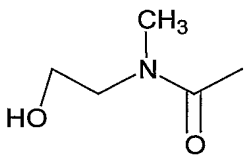
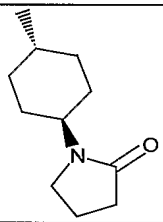
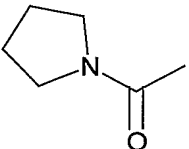
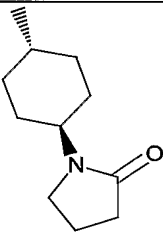
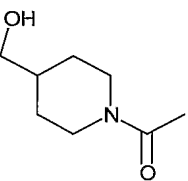
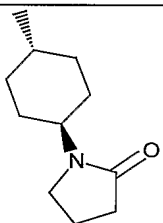
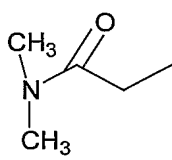
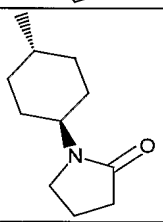
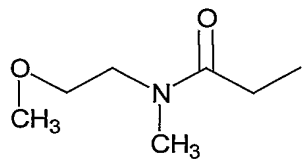
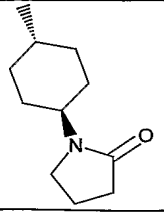


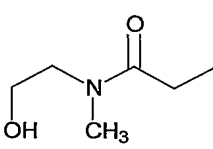
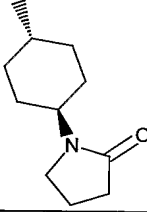
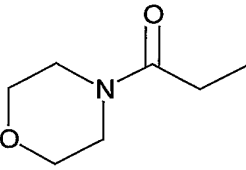
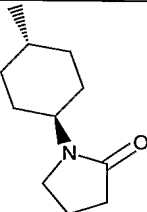
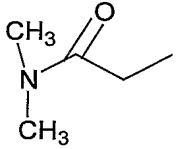
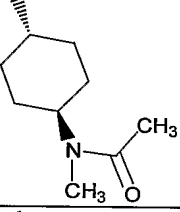
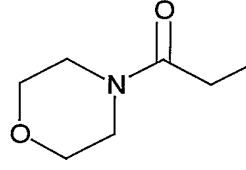
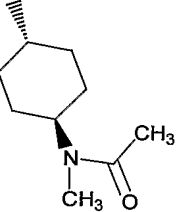
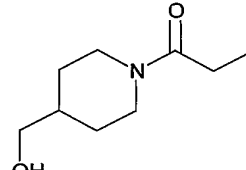
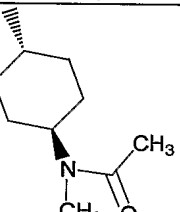
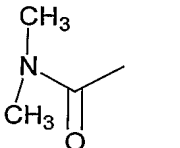
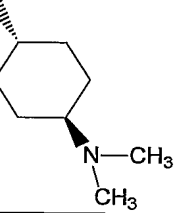
実施例 77 で得られるトランス-5-カルボキシ-3-[4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 830 mg を N,N-ジメチルホルムアミド-ピリジン(1:1) 30 ml に懸濁し、氷冷下、モルホリン 196 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 406 mg および塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 576 mg を順次加え、室温にて 17 時間撹拌した。反応液に氷水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出後、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、得られる残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム)にて精製した。得られる残渣を酢酸エチル-n-ヘキサンに懸濁し、析出物を濾取後、乾燥し、表題化合物 805 mg を得た。APCI-MS M/Z: 594/596 [M+H]⁺。

実施例 88-143

対応する化合物を実施例 87 と同様の方法で処理することによりフリー体、あるいはさらに塩化水素処理することにより塩酸塩として、以下の化合物を得た。

実施例番号	-R ²	-AY	物理恒数等

88	 <chem>CN(C)C(=O)C</chem>	 <chem>C[C@H]1CC[C@@H]2CCN(C1)C(=O)C2</chem>	APCI-MS M/Z: 552/554 [M+H] ⁺
89	 <chem>CN(C)C(=O)COC</chem>	 <chem>C[C@H]1CC[C@@H]2CCN(C1)C(=O)C2</chem>	APCI-MS M/Z: 596/599 [M+H] ⁺
90	 <chem>CN(C)C(=O)CO</chem>	 <chem>C[C@H]1CC[C@@H]2CCN(C1)C(=O)C2</chem>	APCI-MS M/Z: 582/584 [M+H] ⁺
91	 <chem>CN(C)C(=O)C</chem>	 <chem>C[C@H]1CC[C@@H]2CCN(C1)C(=O)C2</chem>	APCI-MS M/Z: 578/580 [M+H] ⁺
92	 <chem>CN(C)C(=O)CO</chem>	 <chem>C[C@H]1CC[C@@H]2CCN(C1)C(=O)C2</chem>	APCI-MS M/Z: 622/624 [M+H] ⁺
93	 <chem>CN(C)C(=O)COC</chem>	 <chem>C[C@H]1CC[C@@H]2CCN(C1)C(=O)C2</chem>	APCI-MS M/Z: 566/568 [M+H] ⁺
94	 <chem>CN(C)C(=O)COC</chem>	 <chem>C[C@H]1CC[C@@H]2CCN(C1)C(=O)C2</chem>	APCI-MS M/Z: 610/612 [M+H] ⁺

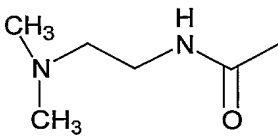
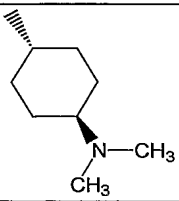
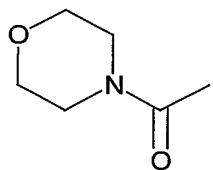
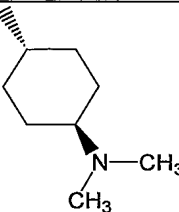
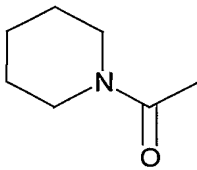
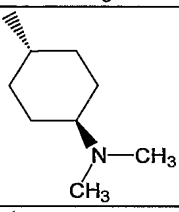
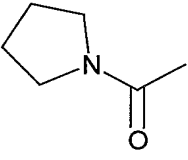
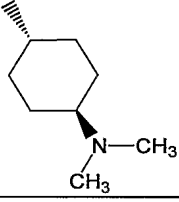
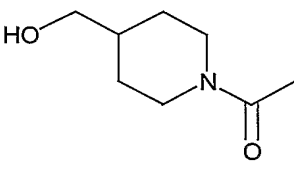
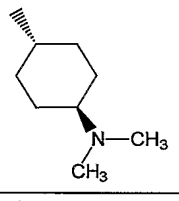
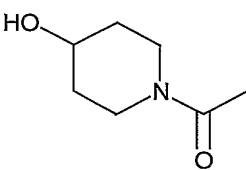
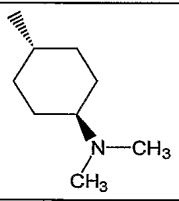
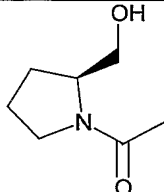
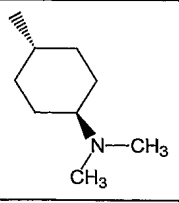
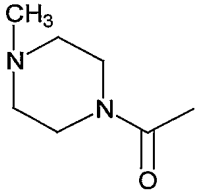
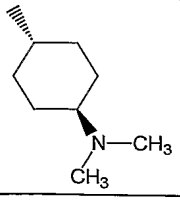
95			APCI-MS M/Z: 596/598 [M+H] ⁺
96			APCI-MS M/Z: 608/610 [M+H] ⁺
97			APCI-MS M/Z: 554/556 [M+H] ⁺
98			APCI-MS M/Z: 596/598 [M+H] ⁺
99			APCI-MS M/Z: 624/626 [M+H] ⁺
100			APCI-MS M/Z: 512/514 [M+H] ⁺ 2塩酸塩

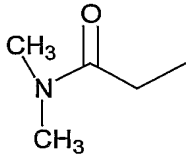
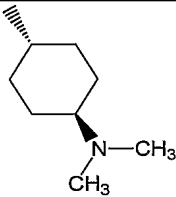
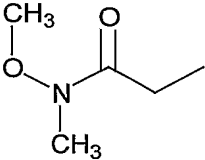
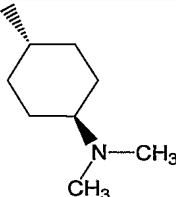
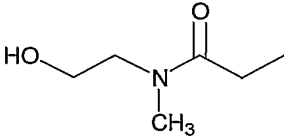
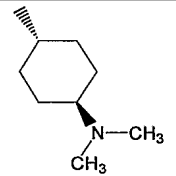
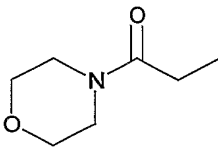
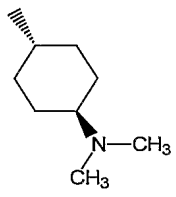
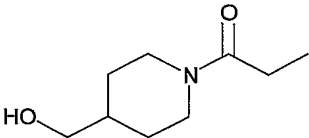
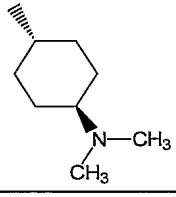
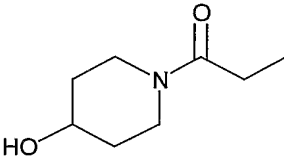
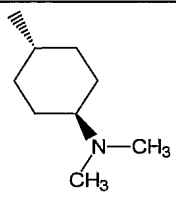
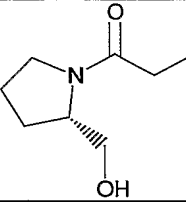
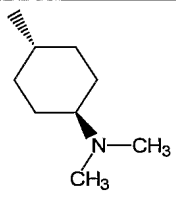
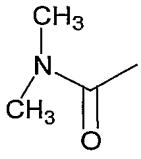
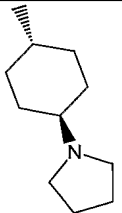
実施例番号	構造式	物理恒数等
101		APCI-MS M/Z: 492 [M+H] ⁺ 塩酸塩

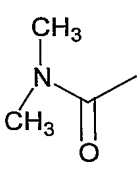
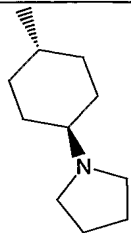
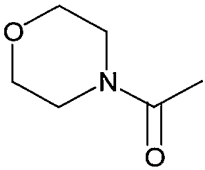
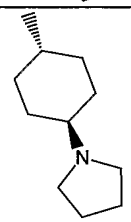
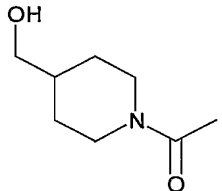
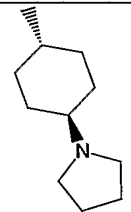
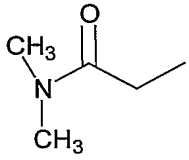
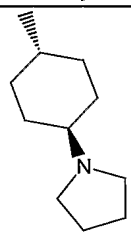
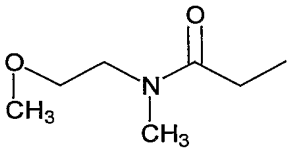
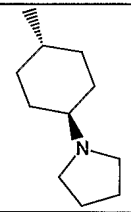
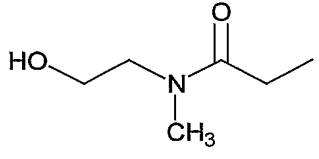
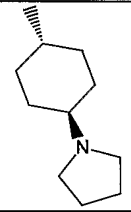
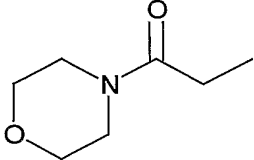
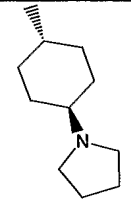
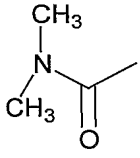
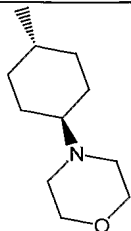
実施例番号	-R ²	-AY	物理恒数等
102			APCI-MS M/Z: 498/500 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
103			APCI-MS M/Z: 484/486 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
104			APCI-MS M/Z: 540/542 [M+H] ⁺ 塩酸塩
105			APCI-MS M/Z: 528/530 [M+H] ⁺ 塩酸塩

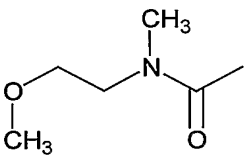
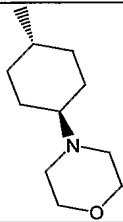
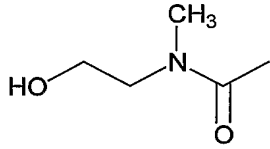
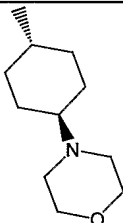
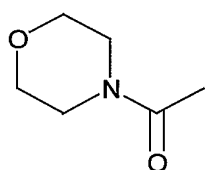
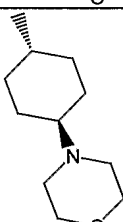
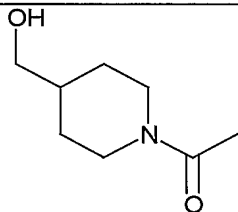
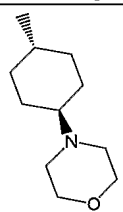
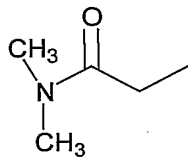
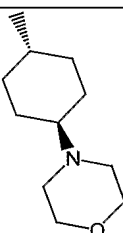
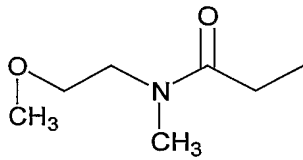
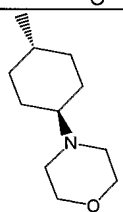
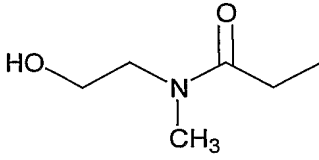
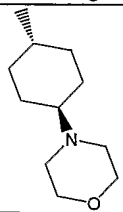
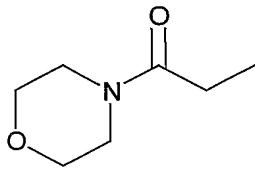
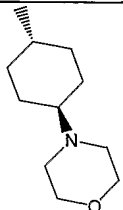
実施例番号	構造式	物理恒数等
106		APCI-MS $M/Z: 536 [M+H]^+$ 2塩酸塩

実施例番号	-R ²	-AY	物理恒数等
107			APCI-MS $M/Z: 542/544 [M+H]^+$ 2塩酸塩
108			APCI-MS $M/Z: 542/544 [M+H]^+$ 塩酸塩
109			APCI-MS $M/Z: 528/530 [M+H]^+$ 2塩酸塩
110			APCI-MS $M/Z: 558/560 [M+H]^+$
111			APCI-MS $M/Z: 558/560 [M+H]^+$ 2塩酸塩

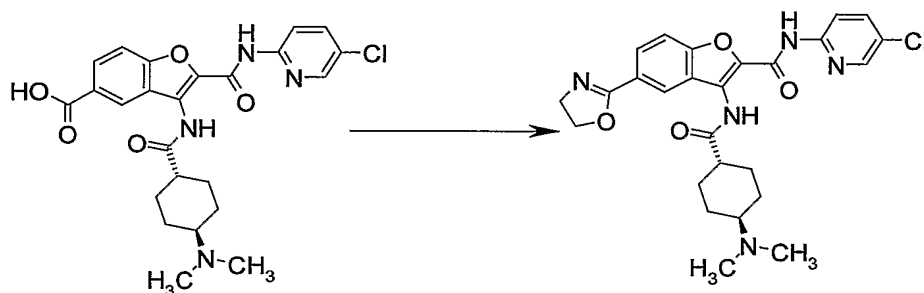
112	 <chem>CC(=O)NCCN(C)C</chem>	 <chem>C[C@H]1CCCC[C@@H]1C</chem>	APCI-MS M/Z: 555/557 [M+H] ⁺ 3塩酸塩
113	 <chem>CC(=O)NCCOC</chem>	 <chem>C[C@H]1CCCC[C@@H]1C</chem>	APCI-MS M/Z: 554/556 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
114	 <chem>CC(=O)N1CCCCC1</chem>	 <chem>C[C@H]1CCCC[C@@H]1C</chem>	APCI-MS M/Z: 552/554 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
115	 <chem>CC(=O)N1CCCC1</chem>	 <chem>C[C@H]1CCCC[C@@H]1C</chem>	APCI-MS M/Z: 538/540 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
116	 <chem>CC(=O)N1CCCC(CO)C1</chem>	 <chem>C[C@H]1CCCC[C@@H]1C</chem>	APCI-MS M/Z: 582/584 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
117	 <chem>CC(=O)N1CCC(O)CC1</chem>	 <chem>C[C@H]1CCCC[C@@H]1C</chem>	APCI-MS M/Z: 568/570 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
118	 <chem>CC(=O)N1CCC(O)C1</chem>	 <chem>C[C@H]1CCCC[C@@H]1C</chem>	APCI-MS M/Z: 568/570 [M+H] ⁺ 塩酸塩
119	 <chem>CC(=O)N1CCN(C)CC1</chem>	 <chem>C[C@H]1CCCC[C@@H]1C</chem>	APCI-MS M/Z: 567/569 [M+H] ⁺ 3塩酸塩

120			APCI-MS M/Z: 526/528 [M+H] ⁺ 塩酸塩
121			APCI-MS M/Z: 542/544 [M+H] ⁺ 塩酸塩
122			APCI-MS M/Z: 556/558 [M+H] ⁺
123			APCI-MS M/Z: 568/570 [M+H] ⁺ 塩酸塩
124			APCI-MS M/Z: 596/598 [M+H] ⁺ 塩酸塩
125			APCI-MS M/Z: 582/584 [M+H] ⁺ 塩酸塩
126			APCI-MS M/Z: 582/584 [M+H] ⁺ 塩酸塩
127			APCI-MS M/Z: 538/540 [M+H] ⁺

128			APCI-MS M/Z: 538/540 [M+H] ⁺ 塩酸塩
129			APCI-MS M/Z: 580/582 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
130			APCI-MS M/Z: 608/610 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
131			APCI-MS M/Z: 552/554 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
132			APCI-MS M/Z: 596/598 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
133			APCI-MS M/Z: 582/584 [M+H] ⁺
134			APCI-MS M/Z: 594/596 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
135			APCI-MS M/Z: 554/556 [M+H] ⁺ 2塩酸塩

136	 <chem>CN(C)C(=O)OCCOC</chem>	 <chem>CN1CCOC1[C@H](C)Cc2ccccc2</chem>	APCI-MS M/Z: 598/600 [M+H] ⁺
137	 <chem>CN(C)C(=O)OCCO</chem>	 <chem>CN1CCOC1[C@H](C)Cc2ccccc2</chem>	APCI-MS M/Z: 584/586 [M+H] ⁺
138	 <chem>CC(=O)N1CCOCC1</chem>	 <chem>CC(=O)N1CCOCC1[C@H](C)Cc2ccccc2COCC(=O)C</chem>	APCI-MS M/Z: 596/598 [M+H] ⁺
139	 <chem>CC(=O)N1CCOCC1COCC(=O)C</chem>	 <chem>CC(=O)N1CCOCC1[C@H](C)Cc2ccccc2COCC(=O)C</chem>	APCI-MS M/Z: 624/626 [M+H] ⁺
140	 <chem>CC(=O)N(C)C</chem>	 <chem>CC(=O)N(C)C[C@H](C)Cc1ccccc1</chem>	APCI-MS M/Z: 568/570 [M+H] ⁺
141	 <chem>CC(=O)N(C)COC[C@H](O)C</chem>	 <chem>CC(=O)N(C)COC[C@H](C)Cc1ccccc1</chem>	APCI-MS M/Z: 612/614 [M+H] ⁺ 塩酸塩
142	 <chem>CC(=O)N(C)C[C@H](O)C</chem>	 <chem>CC(=O)N(C)[C@H](O)C[C@H](C)Cc1ccccc1</chem>	APCI-MS M/Z: 598/600 [M+H] ⁺
143	 <chem>CC(=O)N1CCOCC1</chem>	 <chem>CC(=O)N1CCOCC1[C@H](C)Cc2ccccc2COCC(=O)C</chem>	APCI-MS M/Z: 610/612 [M+H] ⁺ 塩酸塩

実施例 144: トランス-5-(4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-3-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド



5

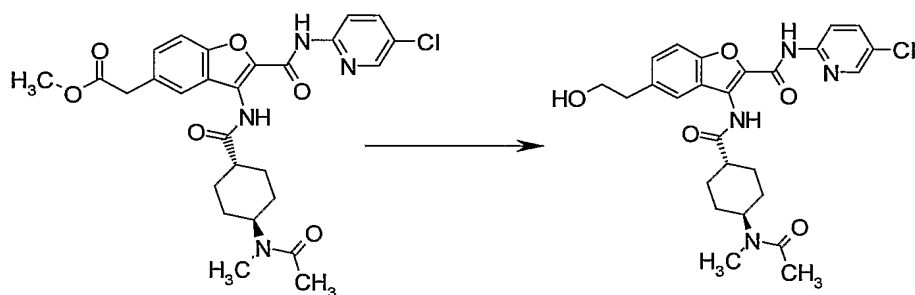
実施例 78 で得られる トランス-5-カルボキシ-3-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 220 mg をピリジン 3 ml に懸濁し、氷冷下、臭化 2-ブromoエチルアンモニウム 125 mg、1.0 M 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-N,N-ジメチルホルムアミド溶液 600 μ l および塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 115 mg を順次加え、室温にて 2.5 日間攪拌した。反応液に氷水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: クロロホルムに続き、クロロホルム/酢酸エチル=4/1)にて精製後、得られる残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁した。析出物を濾取後、乾燥し、表題化合物 117 mg を得た。APCI-MS M/Z: 510/512 [M+H]⁺。

10

15

実施例 145: トランス-3-[4-(N-アセチル-N-メチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-5-(2-ヒドロキシエチル)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド

20

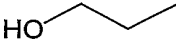
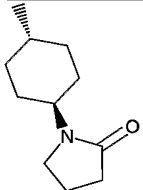
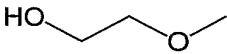
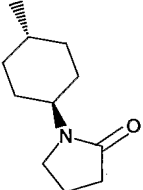
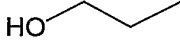
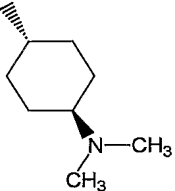
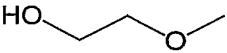
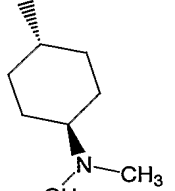


実施例 2 で得られるトランス-3-[4-(N-アセチル-N-メチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-5-メトキシカルボニルメチル-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 2.95 g をテトラヒドロフラン 65 ml に懸濁し、水素化ホウ素リチウム 238 mg を加え、室温にて 12 時間攪拌した。反応液に氷冷下 10% 塩酸を注ぎ、室温にて 15 分間攪拌した。続いて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応液を中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチルに続き、クロロホルム/メタノール=40/1)にて精製した後、得られる残渣をジエチルエーテルに懸濁した。析出物を濾取後、乾燥し、表題化合物 2.24 g を得た。APCI-MS M/Z: 513/515 [M+H]⁺。

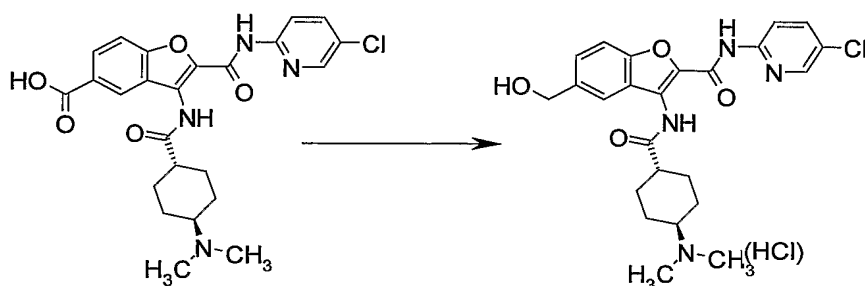
実施例 146-149

対応する化合物を実施例 145 と同様の方法で処理することによりフリー体、あるいはさらに塩化水素処理することにより塩酸塩として、以下の化合物を得た。

実施例番号	-R ²	-AY	物理恒数等

146			APCI-MS M/Z: 525/527 [M+H] ⁺
147			APCI-MS M/Z: 541/543 [M+H] ⁺
148			APCI-MS M/Z: 485/487 [M+H] ⁺ 塩酸塩
149			APCI-MS M/Z: 501/503 [M+H] ⁺

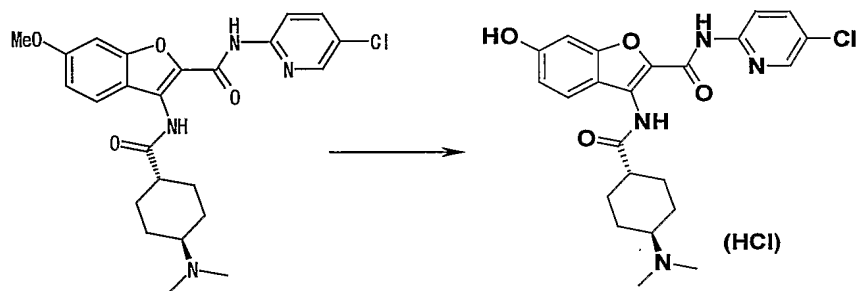
実施例 150: トランス-3-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-5-ヒドロキシメチル-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド・塩酸塩



実施例 78 で得られる トランス-5-カルボキシ-3-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 243 mg を塩化チオニル 2.5 ml に懸濁し、室温にて 10 分間、さらに 50℃にて 10 分間攪拌した。室温に戻し、1 時間攪拌後、反応液を減圧下濃縮乾固した。得られる残渣をテトラヒドロフラン-クロロホルム (2:1) 15 ml に懸濁し、水素化ホウ素ナトリウム 150 mg を加え、

室温にて一晩攪拌した。氷冷下、反応液に 1 規定塩酸を注ぎ、0.5 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルムに続き、クロロホルム/メタノール=200/1)にて精製し、トランス-3-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-5-ヒドロキシメチル-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 46 mg を得た。本品 43 mg をクロロホルム 1 ml に溶解し、2 規定塩化水素-メタノール 0.1 ml を加えた後、反応液を減圧下濃縮した。得られる残渣を酢酸エチル-メタノールに懸濁後し、濾取後、乾燥し、表題化合物 45 mg を得た。APCI-MS M/Z: 471/473 [M+H]⁺。

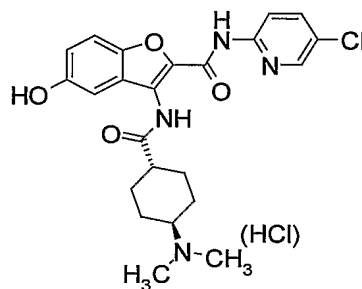
実施例 151: トランス-3-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-6-ヒドロキシ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド・塩酸塩



実施例 23 で得られるトランス-3-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-6-メトキシ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 473 mg のジクロロメタン 20 ml 懸濁液へ、-78°C にて三臭化ホウ素 3.5 g を 2 分かけて滴下した。室温にて 4 日間攪拌した後、反応液を氷水へ注ぎ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣をクロロホルム-ジエチルエーテルに懸濁し、析出物を濾取、乾燥し、トランス-3-[4-(ジ

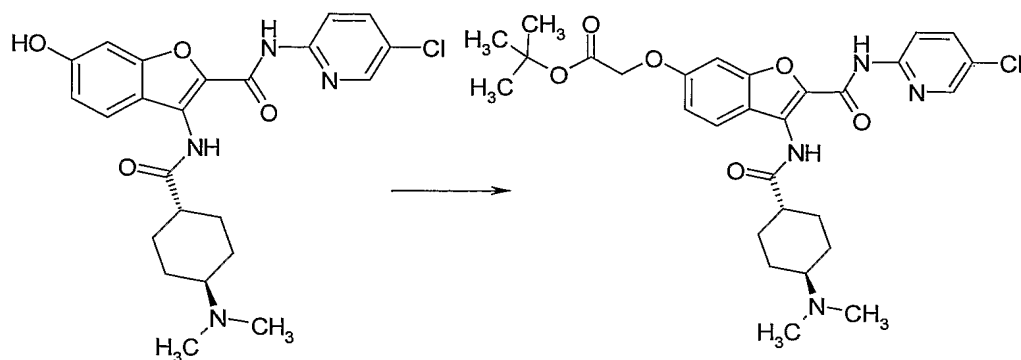
メチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]ー6ーヒドロキシーNー(5ークロロピリジンー2ーイル)ベンゾフランー2ーカルボキサミド335mgを得た。本品48mgをメタノールに懸濁後、4規定塩化水素ージオキサンで処理し、表題化合物54mgを得た。APCI-MS M/Z:457/459[M+H]⁺。

実施例152:トランスー3ー[4ー(ジメチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]ー5ーヒドロキシーNー(5ークロロピリジンー2ーイル)ベンゾフランー2ーカルボキサミド・塩酸塩



実施例19で得られるトランスー3ー[4ー(ジメチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]ー5ーメチルオキシーNー(5ークロロピリジンー2ーイル)ベンゾフランー2ーカルボキサミド473mgを実施例151と同様の方法で処理することにより、表題化合物33mgを得た。APCI-MS M/Z:457/459[M+H]⁺。

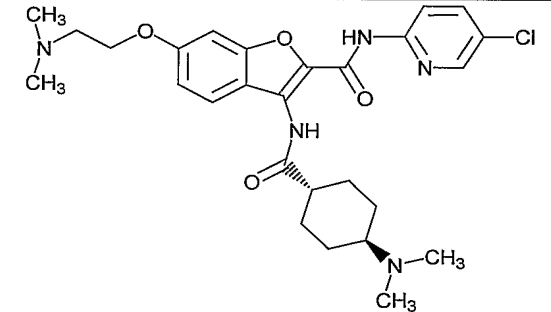
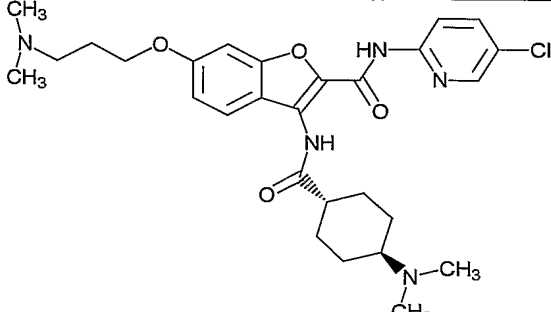
実施例153:トランスー6ーtertブトキシカルボニルメトキシー3ー[4ー(ジメチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]ーNー(5ークロロピリジンー2ーイル)ベンゾフランー2ーカルボキサミド



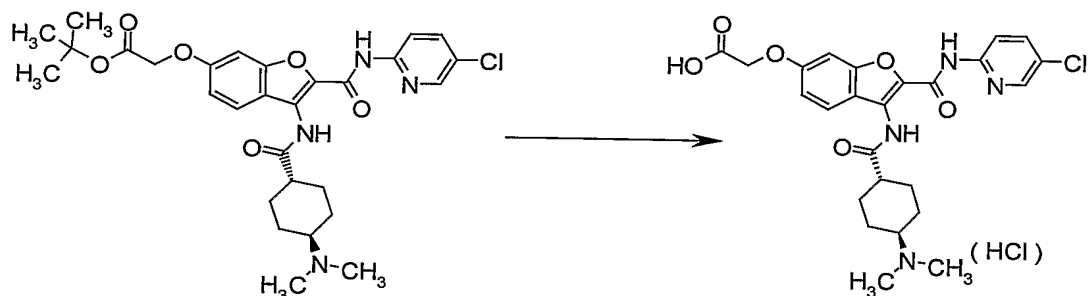
実施例 1 5 1 で得られるトランス-3-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-6-ヒドロキシ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 90 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 2 ml に溶解し、炭酸セシウム 110 mg と ブロモ酢酸 t-ブチル 35.5 μ l を加え、室温にて 12 時間、さらに 50°C にて 2.5 時間攪拌した。反応液を放冷後、水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧濃縮して得られる残渣を N-H-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/1 に続き、酢酸エチル)にて精製し、表題化合物 21 mg を得た。APCI-MS M/Z: 571/573 [M+H]⁺。

実施例 1 5 4-1 5 5

実施例 1 5 1 で得られるトランス-3-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-6-ヒドロキシ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミドと対応する原料化合物を実施例 1 5 3 と同様の方法で処理することによりフリー体、あるいはさらに塩化水素処理することにより塩酸塩として、以下の化合物を得た。

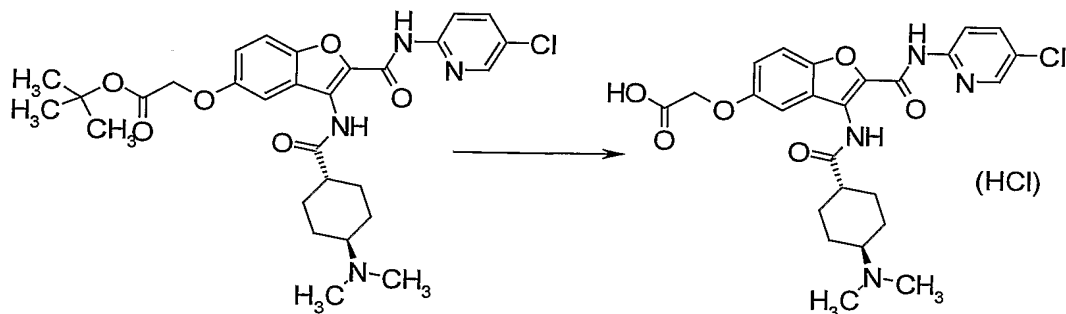
実施例番号	構造式	物理恒数等
154		APCI-MS M/Z: 528/530 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
155		APCI-MS M/Z: 542/544 [M+H] ⁺ 2塩酸塩

実施例 156: トランス-6-カルボキシメチルオキシ-3-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド・塩酸塩



5 実施例 153 で得られる トランス-6-tert-ブトキシカルボニルメチルオキシ-3-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 21 mg を 4 規定塩化水素-ジオキサン溶液 8 ml に懸濁し、室温にて 28 時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈した後、析出物を濾取した。ジエチルエーテルで数回
10 洗浄後、乾燥し、表題化合物 17 mg を得た。APCI-MS M/Z: 515/517 [M+H]⁺。

実施例 157: トランス-5-カルボキシメチルオキシ-3-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド・塩酸塩



15

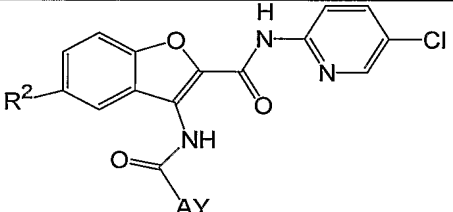
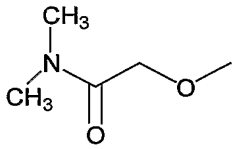
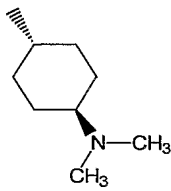
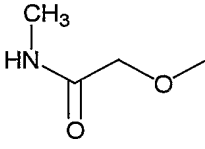
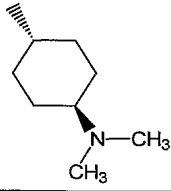
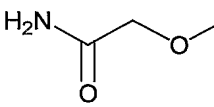
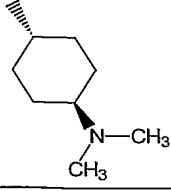
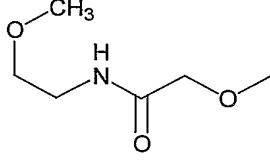
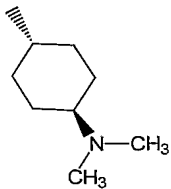
実施例 31 で得られる トランス-5-tert-ブトキシカルボニルメトキシ-3-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 1.92 g を 6 規定塩酸 40 ml に溶解し、室温にて 2 時間攪拌した。反応液にイソプロパノール 100 ml

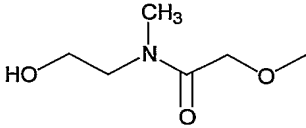
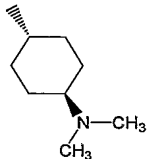
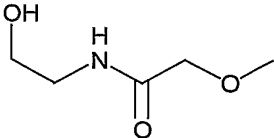
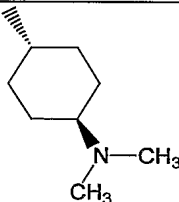
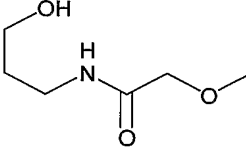
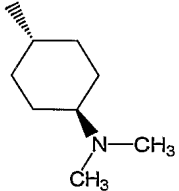
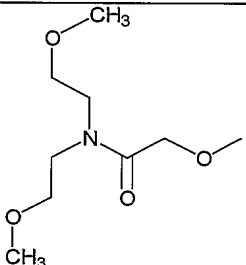
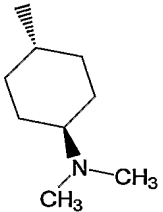
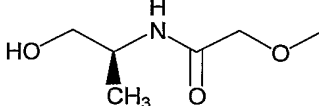
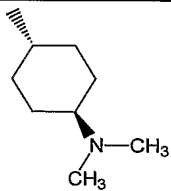
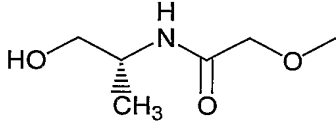
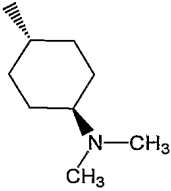
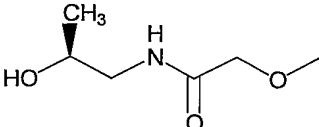
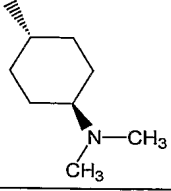
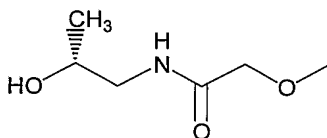
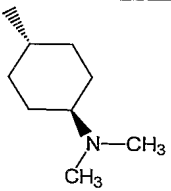
1を加え、析出する固体を濾取、イソプロパノールとジエチルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥し、表題化合物 1.86 gを得た。APCI-MS $M/Z: 515/517 [M+H]^+$ 。

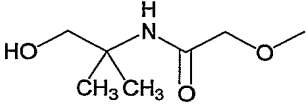
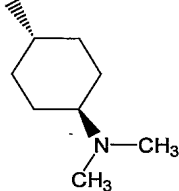
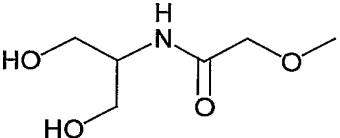
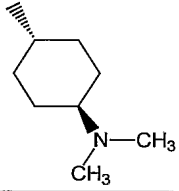
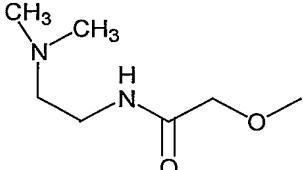
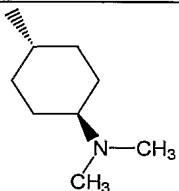
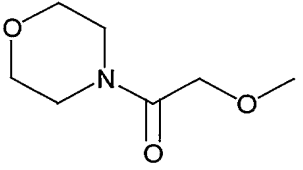
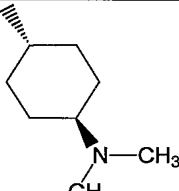
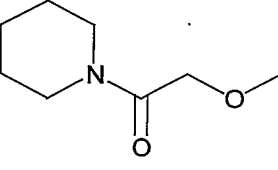
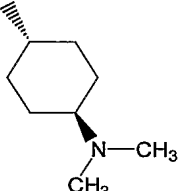
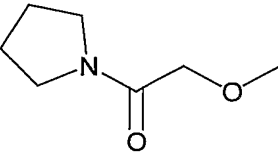
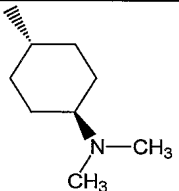
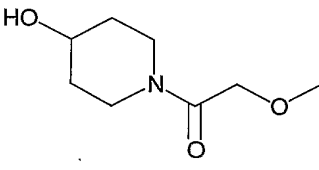
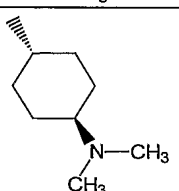
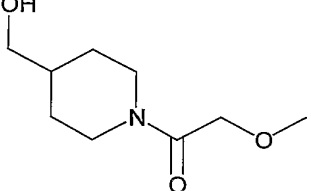
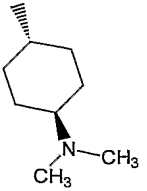
実施例 158-179

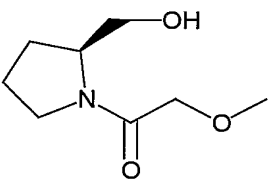
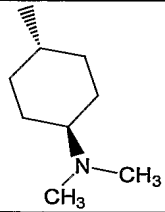
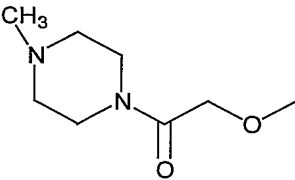
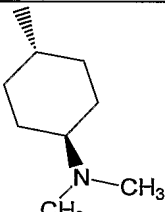
- 5 実施例 157 で得られるトランス-5-カルボキシメチルオキシ-3-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド・塩酸塩と対応原料化合物とを
実施例 87 と同様の方法で処理することによりフリー体、あるいはさらに塩化水素処理することにより塩酸塩として、以下の化合物を得た。

10

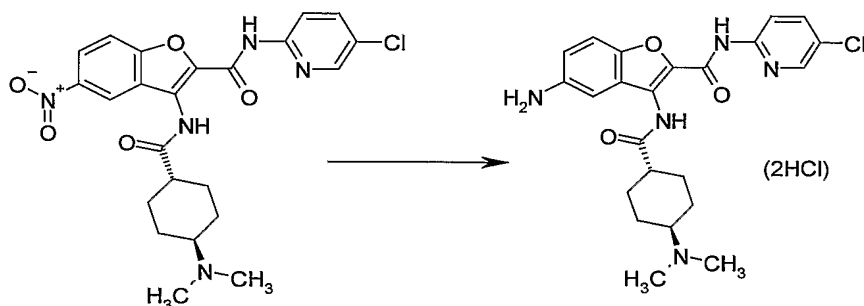
			
実施例番号	-R ²	-AY	物理恒数等
158			APCI-MS $M/Z: 542/544 [M+H]^+$ 塩酸塩
159			APCI-MS $M/Z: 528/530 [M+H]^+$ 塩酸塩
160			APCI-MS $M/Z: 514/516 [M+H]^+$ 塩酸塩
161			APCI-MS $M/Z: 572/574 [M+H]^+$ 塩酸塩

162			APCI-MS M/Z: 572/574 [M+H] ⁺ 塩酸塩
163			APCI-MS M/Z: 558/560 [M+H] ⁺ 塩酸塩
164			APCI-MS M/Z: 572/574 [M+H] ⁺ 塩酸塩
165			APCI-MS M/Z: 630/632 [M+H] ⁺ 塩酸塩
166			APCI-MS M/Z: 572/574 [M+H] ⁺ 塩酸塩
167			APCI-MS M/Z: 572/574 [M+H] ⁺ 塩酸塩
168			APCI-MS M/Z: 572/574 [M+H] ⁺ 塩酸塩
169			APCI-MS M/Z: 572/574 [M+H] ⁺ 塩酸塩

170			APCI-MS M/Z: 586/588 [M+H] ⁺ 塩酸塩
171			APCI-MS M/Z: 588/590 [M+H] ⁺ 塩酸塩
172			APCI-MS M/Z: 585/587 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
173			APCI-MS M/Z: 584/586 [M+H] ⁺ 塩酸塩
174			APCI-MS M/Z: 582/584 [M+H] ⁺ 塩酸塩
175			APCI-MS M/Z: 568/570 [M+H] ⁺ 塩酸塩
176			APCI-MS M/Z: 598/600 [M+H] ⁺ 塩酸塩
177			APCI-MS M/Z: 612/614 [M+H] ⁺ 塩酸塩

178			APCI-MS M/Z: 598/600 [M+H] ⁺ 塩酸塩
179			APCI-MS M/Z: 597/599 [M+H] ⁺ 2塩酸塩

実施例 180: トランス-5-アミノ-3-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド・2塩酸塩



5

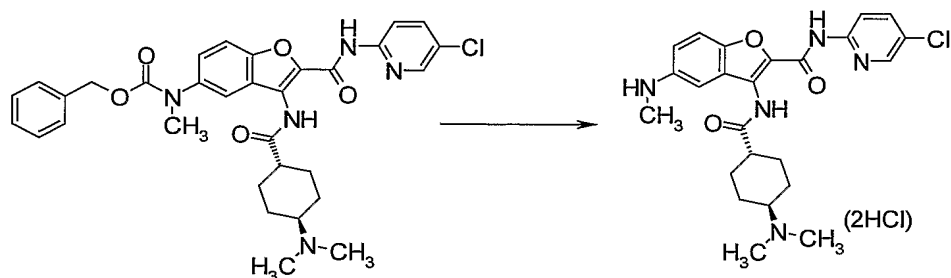
実施例 18 で得られるトランス-3-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-5-ニトロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 3.00 g をエタノール 100 ml に懸濁し、塩化すず(II)(無水) 7.02 g および水 1.0 ml を加え、7 時間加熱環流した。放冷後、反応液に 10% 水酸化ナトリウム水溶液 30 ml およびテトラヒドロフラン 200 ml を注ぎ、室温にて 1 時間攪拌した。不溶物をセライト濾去後、濾液を減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1 に続き、クロロホルム/酢酸エチル=1/1)にて精製した。得られる残渣を酢酸エチル-n-ヘキサンに懸濁し、析出物を濾取後、乾燥し、トランス-5-アミノ-3-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 1.43 g を得た。本品 35 mg をエタノールに溶解後、4 規定塩化水素-

10

15

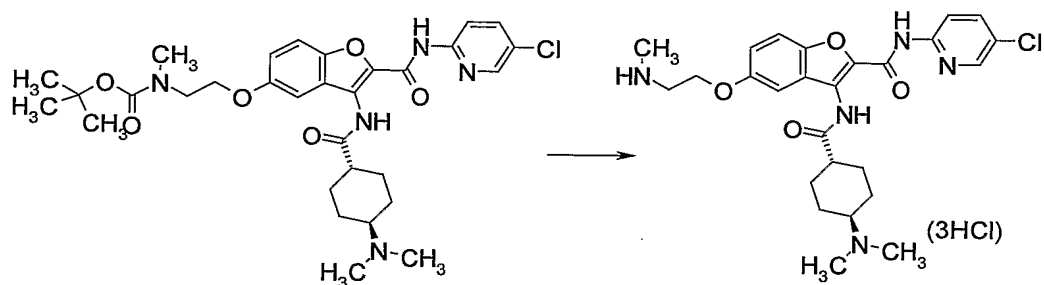
酢酸エチルにて処理し、表題化合物 43 mg を得た。APCI-MS $M/Z: 456/458 [M+H]^+$ 。

実施例 181: トランス-3-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-5-メチルアミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド・2 塩酸塩



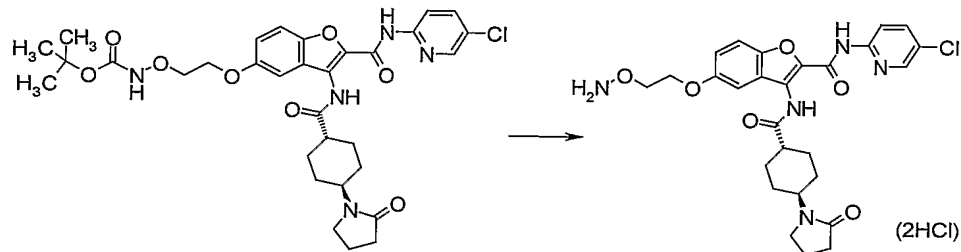
実施例 22 で得られる トランス-5-[N-(ベンジルオキシカルボニル)-N-メチルアミノ]-3-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 100 mg に 30% 臭化水素-酢酸溶液 2 ml を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液にジエチルエーテル 20 ml を注ぎ、析出物を濾取した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に懸濁し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、トランス-3-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-5-メチルアミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミドを得た。続いて、エタノールに溶解後、4 規定塩化水素-酢酸エチルで処理し、表題化合物 88 mg を得た。APCI-MS $M/Z: 470/472 [M+H]^+$ 。

実施例 182: トランス-3-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-5-(2-メチルアミノエトキシ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド・3 塩酸塩



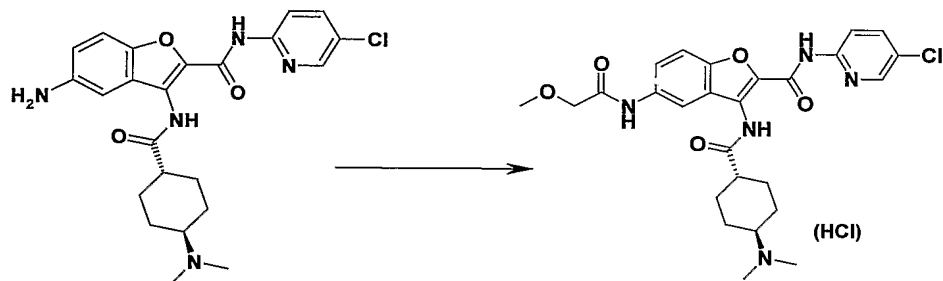
実施例 36 で得られるトランス-5-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-
 5 メチルアミノ)エトキシ]-3-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルカルボ
 ニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボ
 キサミド 300 mg をジオキサン 5 ml に溶解し、4 規定塩化水素-ジオキサン
 10 ml を加え、室温にて 5 時間した。反応液を減圧下濃縮後、得られる残渣を
 ジエチルエーテルに懸濁し、濾取後、乾燥し、表題化合物 301 mg を得た。A
 P C I - M S M/Z: 514/516 [M+H]⁺。

実施例 183: トランス-5-(2-アミノオキシエトキシ)-3-[4-(2-
 10 オキソ-ピロリジン-1-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-
 クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド・2 塩酸塩



実施例 10 で得られるトランス-5-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノオ
 15 キシ)エトキシ]-3-[4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)シクロヘキシ
 ルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2
 -カルボキサミド 250 mg を実施例 182 と同様の方法で処理することにより、
 表題化合物 334 mg を得た。A P C I - M S M/Z: 556/558 [M+H]⁺。

実施例 184: トランス-5-メトキシアセチルアミノ-3-[4-(ジメチル
 20 アミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イ
 ル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド・塩酸塩

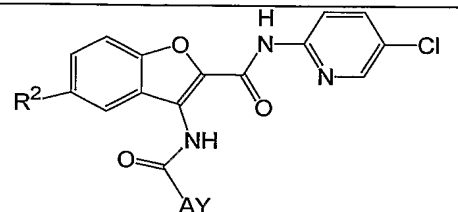
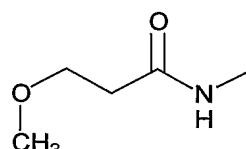
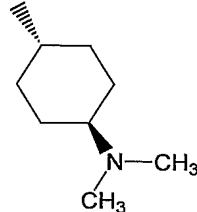
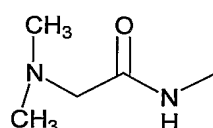
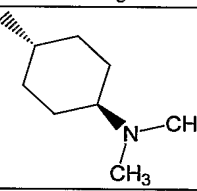
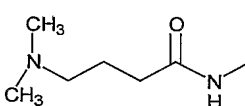
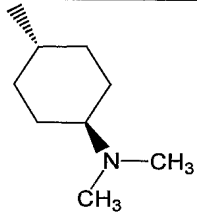
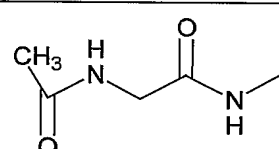
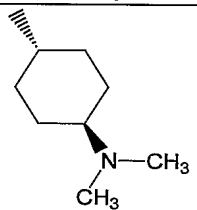


実施例 180 で得られるトランス-5-アミノ-3-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 100 mg を N,N-ジメチルホルムアミド 6 ml に懸濁し、氷冷下、メトキシ酢酸 23 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 39 mg および塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 55 mg を順次加え、室温にて 17 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、得られる残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルムに続き、クロロホルム/メタノール=30/1)にて精製し、トランス-5-メトキシアセチルアミノ-3-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミドを得た。続いて、エタノールに溶解後、4 規定塩化水素-酢酸エチルで処理し、表題化合物 84 mg を得た。APCI-MS M/Z: 528/530 [M+H]⁺。

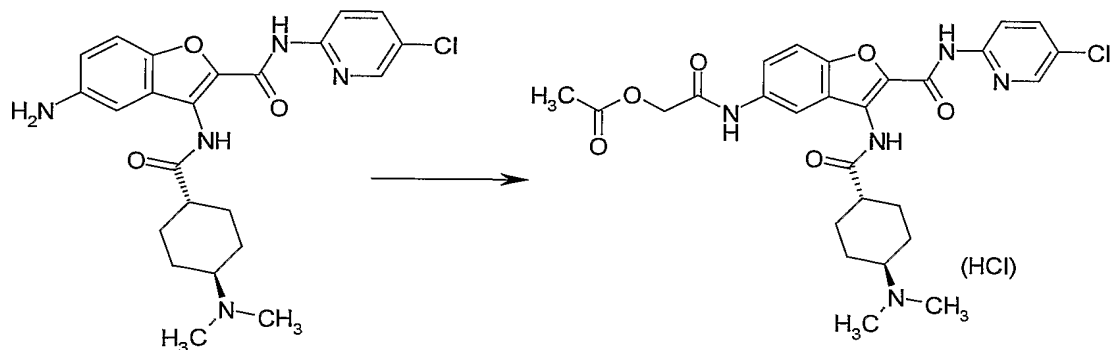
実施例 185-188

実施例 180 で得られるトランス-5-アミノ-3-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミドと対応する原料化合物を実施例 184 と同様の方法で処理することによりフリー体、あるいはさらに塩化水素処理することにより塩酸塩として、以下の化合物を得た。

99

			
実施例番号	-R ²	-AY	物理恒数等
185			APCI-MS M/Z: 542/544 [M+H] ⁺ 塩酸塩
186			APCI-MS M/Z: 541/543 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
187			APCI-MS M/Z: 569/571 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
188			APCI-MS M/Z: 555/557 [M+H] ⁺ 塩酸塩

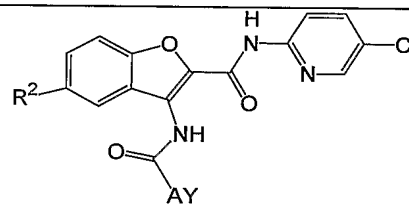
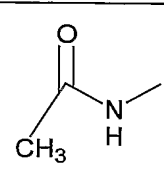
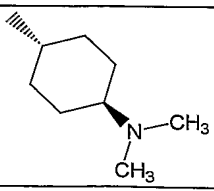
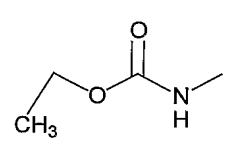
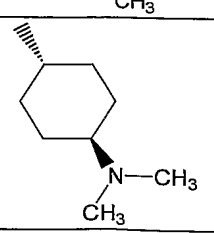
実施例 189: トランス-5-アセトキシアセチルアミノ-3-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド・塩酸塩

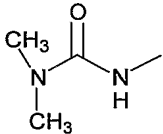
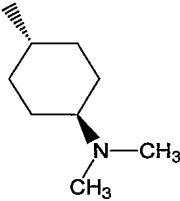
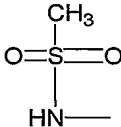
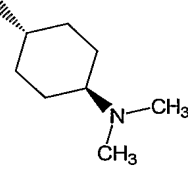
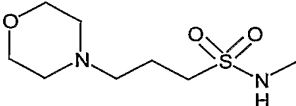
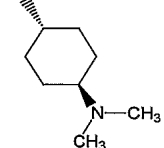
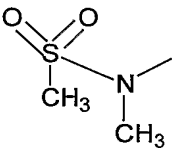
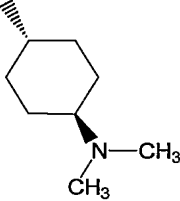
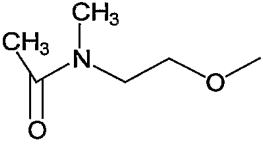
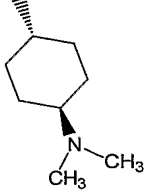


実施例 180 で得られるトランス-5-アミノ-3-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 100 mg をジクロロメタン 8 ml に溶解し、氷冷下、アセトキシアセチルクロリド 36 mg およびピリジン 36 μ l を加え、室温にて 17 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルムに続き、クロロホルム/メタノール = 50/1) にて精製し、トランス-5-アセトキシアセチルアミノ-3-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 110 mg を得た。本品の一部をエタノールに溶解後、4 規定塩化水素-酢酸エチルで処理し、表題化合物 16 mg を得た。APCI-MS M/Z: 556/558 [M+H]⁺。

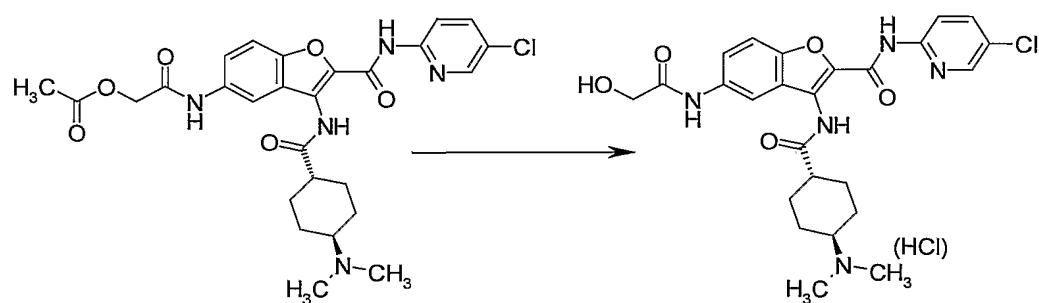
実施例 190-196

対応する化合物を実施例 189 と同様の方法で処理することによりフリー体、あるいはさらに塩化水素処理することにより塩酸塩として、以下の化合物を得た。

			
実施例番号	-R ²	-AY	物理恒数等
190			APCI-MS M/Z: 498/500 [M+H] ⁺ 塩酸塩
191			APCI-MS M/Z: 528/530 [M+H] ⁺ 塩酸塩

192			APCI-MS M/Z: 527/529 [M+H] ⁺ 塩酸塩
193			APCI-MS M/Z: 534/536 [M+H] ⁺ 塩酸塩
194			APCI-MS M/Z: 647/649 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
195			APCI-MS M/Z: 548/550 [M+H] ⁺ 塩酸塩
196			APCI-MS M/Z: 556/558 [M+H] ⁺ 2塩酸塩

実施例 197: トランス-3-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-5-ヒドロキシアセチルアミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド・塩酸塩

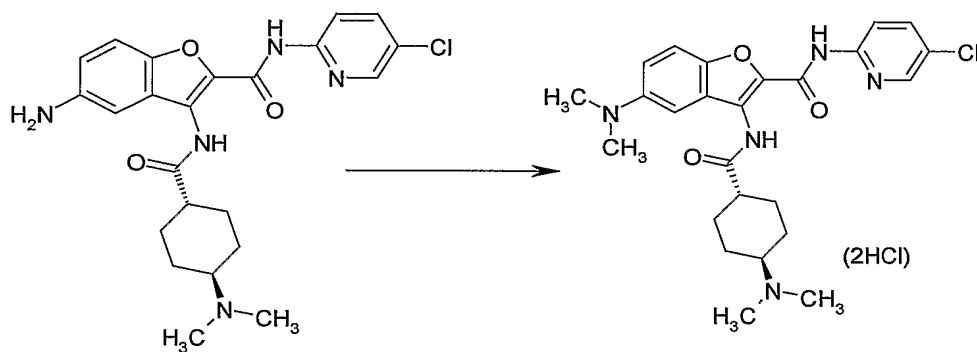


5

実施例 189で得られるトランス-5-アセトキシアセチルアミノ-3-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 70 mg をテトラヒドロフラ

ン-メタノール(1:1) 8 m l に溶解し、炭酸カリウム 5 m g を加え、室温にて
 4 8 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られる残渣をシリカゲルカラムク
 ロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム/メタノール=3 0 / 1)にて精製した。
 得られるトランス-3-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミ
 5 ノ]-5-ヒドロキシアセチルアミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベン
 ズフラン-2-カルボキサミドをエタノールに溶解後、4規定塩化水素-酢酸
 エチルで処理し、表題化合物 4 6 m g を得た。A P C I - M S M / Z : 5 1 4 [M
 + H]⁺。

実施例 1 9 8 : トランス-5-ジメチルアミノ-3-[4-(ジメチルアミノ)シ
 10 クロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベン
 ズフラン-2-カルボキサミド・2 塩酸塩

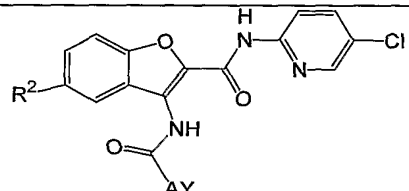
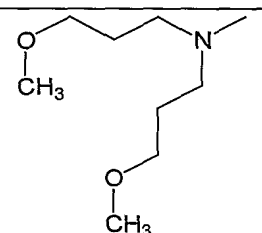
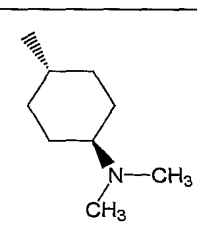
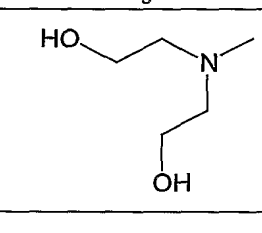
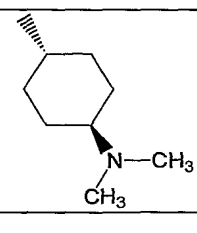


実施例 1 8 0 で得られるトランス-5-アミノ-3-[4-(ジメチルアミノ)
 シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベン
 15 ズフラン-2-カルボキサミド 5 0 m g をジクロロメタン 3 m l に懸濁し、氷冷
 下、3 5 %ホルムアルデヒド水溶液 8 2 μ l およびトリアセトキシ水素化ホウ素
 ナトリウム 7 0 m g を順次加え、反応液を室温に戻し、1 1 . 5 時間攪拌した。
 氷冷下、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注いだ後、ジクロロメタンに
 て抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を
 20 減圧下留去した。得られる残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー
 (溶出溶媒:酢酸エチル)にて精製し、トランス-5-ジメチルアミノ-3-[4-
 (ジメチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン
 -2-イル)ベンズフラン-2-カルボキサミド 4 4 m g を得た。続いて、本品

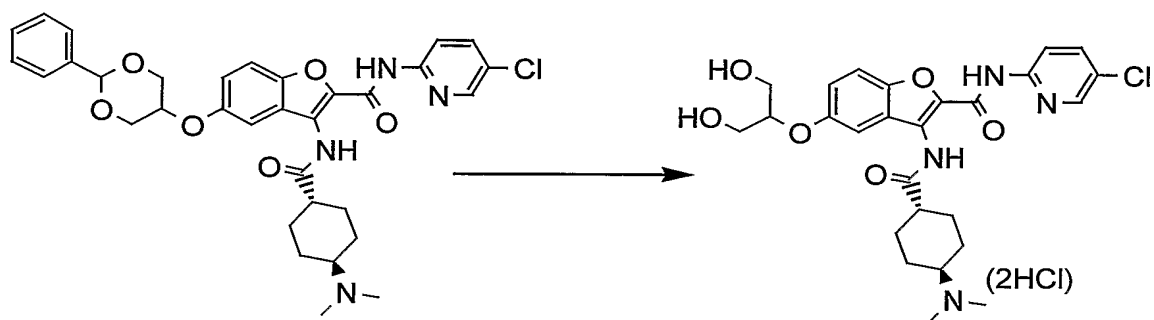
をメタノールに懸濁後、4規定塩化水素-酢酸エチルで処理し、表題化合物 49 mgを得た。APCI-MS M/Z: 528/530 [M+H]⁺。

実施例 199-200

5 実施例 180 で得られるトランス-5-アミノ-3-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミドと対応原料化合物を実施例 198 と同様の方法で処理することによりフリー体、あるいはさらに塩化水素処理することにより塩酸塩として、以下の化合物を得た。

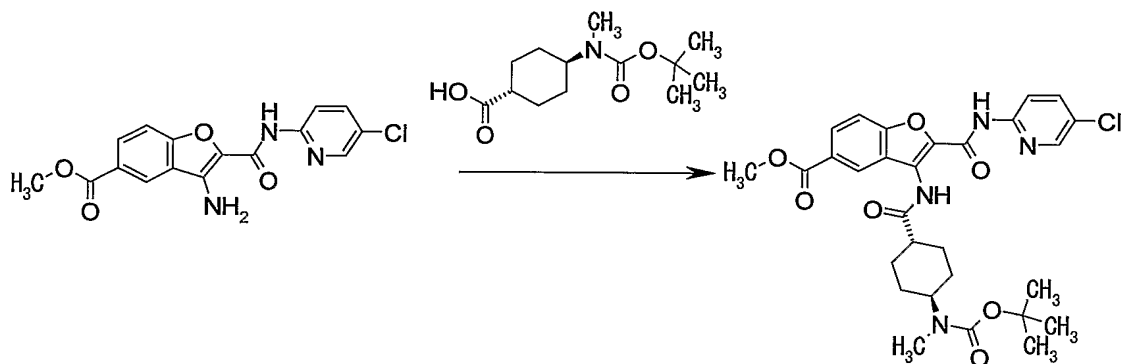
			
実施例番号	-R ²	-AY	物理恒数等
199			APCI-MS M/Z: 600/602 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
200			APCI-MS M/Z: 544/546 [M+H] ⁺ 2塩酸塩

実施例 201: トランス-3-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-5-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エトキシ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド・2塩酸塩



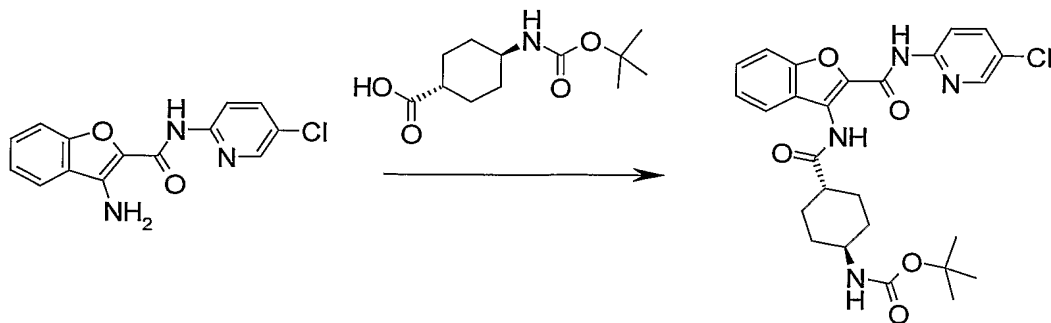
実施例 35 で得られる トランス-3-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル
 カルボニルアミノ]-5-(2-フェニル-[1,3]ジオキサシ-5-イルオキシ)
 -N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 20
 5 0 mg のテトラヒドロフラン 5 ml 溶液に、2 規定塩酸 5 ml を加え、室温で 3
 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と炭酸カリウムによりア
 ルカリ性にした後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫
 酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣を NH-シリカゲ
 ルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/酢酸エチル=1/20 からメ
 10 タノール/酢酸エチル=1/5)にて精製し、トランス-3-[4-(ジメチルアミ
 ノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-5-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシ
 メチル-エトキシ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-
 カルボキサミド 162 mg を得た。続いて、本品をメタノールに溶解し、4 規定
 塩化水素-酢酸エチル溶液 1 ml を加えた後、溶媒を減圧下留去した。得られる
 15 残渣をジエチルエーテルに懸濁後、濾取し、表題化合物 141 mg を得た。AP
 CI-MS M/Z: 531/533 [M+H]⁺。

実施例 202: トランス-3-[4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチ
 ルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-5-メトキシカルボニル-N-
 (5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド



参考例 115 で得られるトランス-4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸 4.12 g をジクロロメタン 80 ml に溶解し、ピリジン 7.9 ml を加えた。氷冷下、塩化チオニル 1.04 ml を滴下後、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られる残渣に氷冷下、ピリジン 80 ml、参考例 72 で得られる 3-アミノ-5-メトキシカルボニル-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 2.76 g および 4-ジメチルアミノピリジン 195 mg を順次加えた後、反応液を室温に戻し 17 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、析出物を濾取した。水およびジエチルエーテルにて順次洗浄後、乾燥し、表題化合物 4.63 g を得た。APCI-MS $M/Z: 585 [M+H]^+$ 。

実施例 203: トランス-3-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド

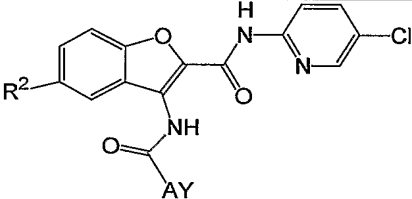
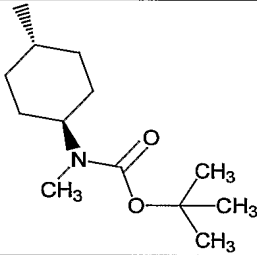
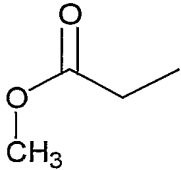
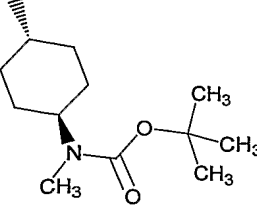
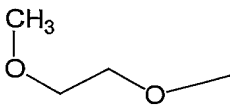
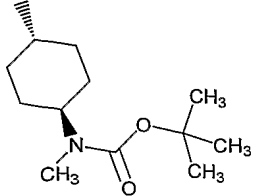


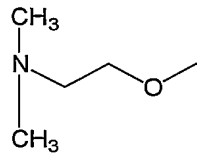
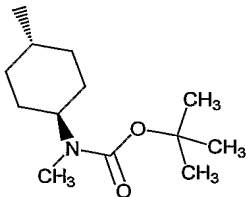
参考例 116 で得られるトランス-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸 2.54 g をジクロロメタン 50 ml に溶解し、ピリジン 4.22 ml を加え、氷冷した。塩化チオニル 0.76 ml を滴下後、室温にて 5

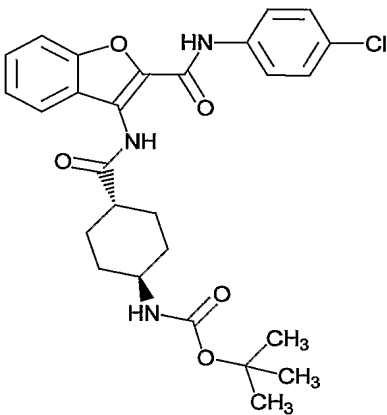
時間攪拌した。反応液を再び氷冷後、参考例 74 で得られる 3-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 2.00 g およびジクロロメタン 20 ml を加え、室温にて 15 時間攪拌した。反応液に水を注いだ後、クロロホルムにて抽出した。有機層を水、5%クエン酸水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水にて順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム)にて精製後、ジエチルエーテルに懸濁した。析出物を濾取し、表題化合物 2.94 g を得た。APCI-MS $M/Z: 513/515 [M+H]^+$ 。

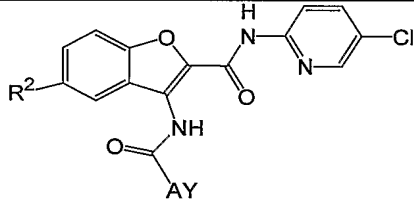
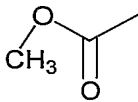
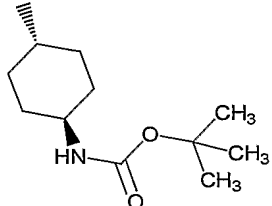
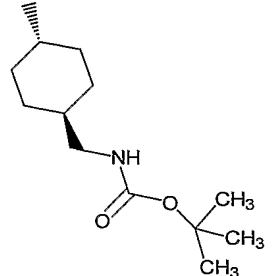
10 実施例 204-217

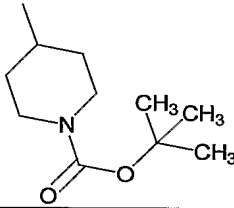
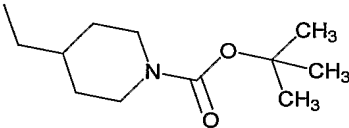
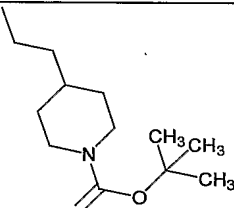
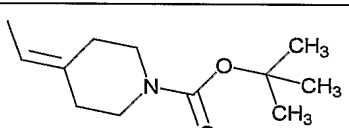
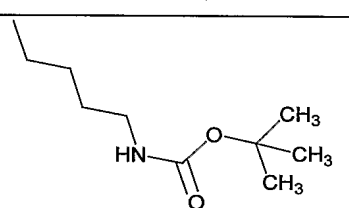
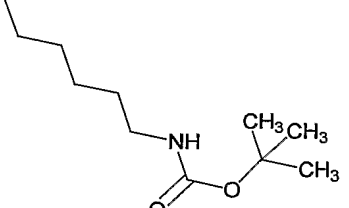
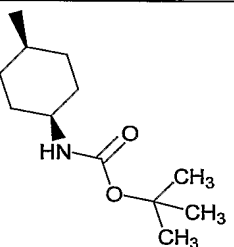
対応原料化合物を実施例 202、あるいは実施例 203 と同様の方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

			
実施例番号	-R ²	-AY	物理恒数等
204	-H		APCI-MS $M/Z: 527/529 [M+H]^+$
205			APCI-MS $M/Z: 616/618 [M+NH_4]^+$
206			APCI-MS $M/Z: 601/603 [M+H]^+$

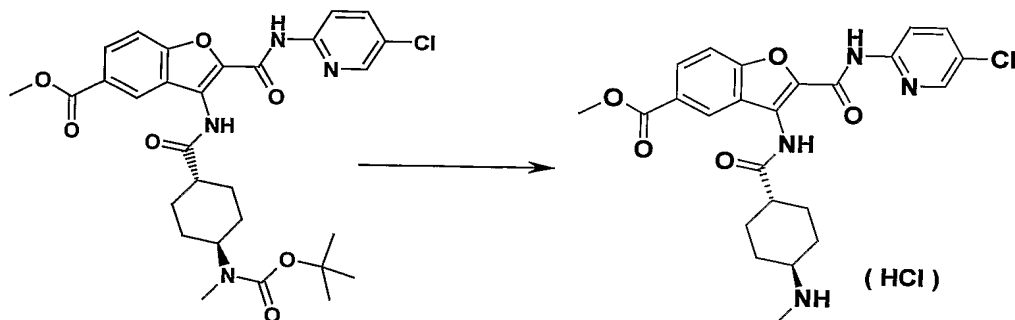
207			APCI-MS M/Z: 614/616 [M+H] ⁺
-----	---	--	--

実施例番号	構造式	物理恒数等
208		APCI-MS M/Z: 512/514 [M+H] ⁺

			
実施例番号	-R ²	-AY	物理恒数等
209			APCI-MS M/Z: 588/590 [M+H] ⁺
210	-H		APCI-MS M/Z: 527/529 [M+H] ⁺

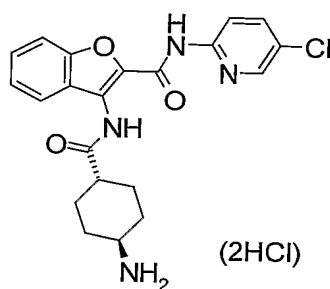
211	-H		APCI-MS M/Z: 499/501 [M+H] ⁺
212	-H		APCI-MS M/Z: 513/515 [M+H] ⁺
213	-H		APCI-MS M/Z: 527/529 [M+H] ⁺
214	-H		APCI-MS M/Z: 511/513 [M+H] ⁺
215	-H		APCI-MS M/Z: 487/489 [M+H] ⁺
216	-H		APCI-MS M/Z: 501/503 [M+H] ⁺
217	-H		APCI-MS M/Z: 513 [M+H] ⁺

実施例 218: トランス-5-メトキシカルボニル-3-[4-(メチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド・塩酸塩



実施例 202 で得られるトランス-3-[4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-5-メトキシカルボニル-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 4.60 g をジオキサン 20 ml に溶解し、4 規定塩化水素-ジオキサン溶液 10 ml を加え、室温にて 48 時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈した後、析出物を濾取した。ジエチルエーテルで数回洗浄後、乾燥し、表題化合物 4.02 g を得た。APCI-MS $M/Z: 485/487 [M+H]^+$ 。

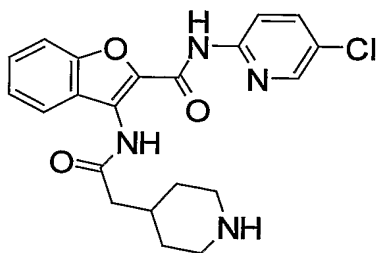
実施例 219: トランス-3-(4-アミノシクロヘキシルカルボニルアミノ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド・2 塩酸塩



実施例 203 で得られるトランス-3-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 10.70 g をジオキサン 150 ml に溶解し、4 規定塩化水素-ジオキサン溶液 150 ml を加え、室温にて 12 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られる残渣をジエチルエーテル中で粉碎後、濾取し、表題化合物 9.80 g を得た。APCI-MS $M/Z: 412/414 [M+H]^+$ 。

実施例 220: 3-[2-(ピペリジン-4-イル)アセチルアミノ]-N-(5-

クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド



実施例 2 1 2 で得られる 3-[2-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)アセチルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 2.34 g を酢酸エチル 30 ml に懸濁し、2.6 規定塩化水素-酢酸エチル溶液 30 ml を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られる残渣にクロロホルム、および炭酸水素ナトリウム水溶液を注いだ後、析出物を濾取し、表題化合物 1.47 g を得た。APCI-MS M/Z: 413/415 [M+H]⁺。

実施例 2 2 1 - 2 3 3

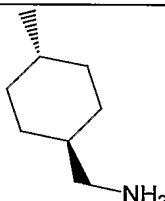
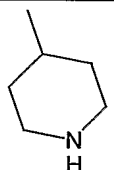
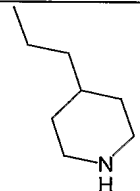
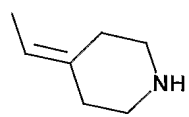
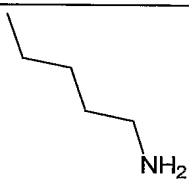
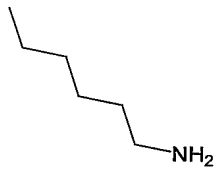
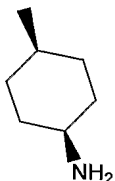
対応原料化合物を実施例 2 1 8、実施例 2 1 9、あるいは実施例 2 2 0 と同様の方法で処理することによりフリー体、あるいはさらに塩化水素処理することにより塩酸塩として、以下の化合物を得た。

実施例番号	-R ²	-AY	物理恒数等
221	-H		APCI-MS M/Z: 427/429 [M+H] ⁺

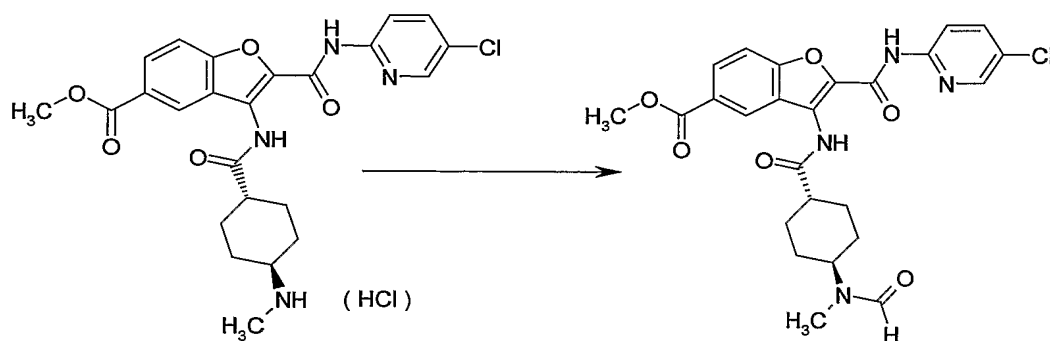
222			APCI-MS M/Z: 499/501 [M+H] + 2塩酸塩
223			APCI-MS M/Z: 501/503 [M+H] + 2塩酸塩
224			APCI-MS M/Z: 514/516 [M+H] + 3塩酸塩

実施例番号	構造式	物理恒数等
225		APCI-MS M/Z: 412/414 [M+H] ⁺ 塩酸塩

実施例番号	-R ²	-AY	物理恒数等
226			APCI-MS M/Z: 471/473 [M+H] ⁺ 塩酸塩

227	-H		APCI-MS M/Z: 427/429 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
228	-H		APCI-MS M/Z: 399/401 [M+H] ⁺
229	-H		APCI-MS M/Z: 427/429 [M+H] ⁺
230	-H		APCI-MS M/Z: 411/413 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
231	-H		APCI-MS M/Z: 387/389 [M+H] ⁺
232	-H		APCI-MS M/Z: 401/403 [M+H] ⁺
233	-H		APCI-MS M/Z: 413/415 [M+H] ⁺ 2塩酸塩

実施例 234: トランス-3-[4-(N-ホルミル-N-メチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-5-メトキシカルボニル-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド



イミダゾール 783 mg および トリエチルアミン 2.41 ml のクロロホルム 80 ml 溶液に氷冷撹拌下、ギ酸 709 μ l を滴下した。さらに、オキサリルクロリド 1.00 ml のクロロホルム 10 ml 溶液を滴下した後、室温にて 0.5 時間撹拌した。反応液を再度氷冷後、実施例 218 で得られる トランス-5-メトキシカルボニル-3-[4-(メチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド・塩酸塩 1.50 g を加え、室温に戻し 3 時間撹拌した。反応液に氷水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られる残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム)にて精製し、表題化合物 1.45 g を得た。APCI-MS M/Z: 513/515 [M+H]⁺。

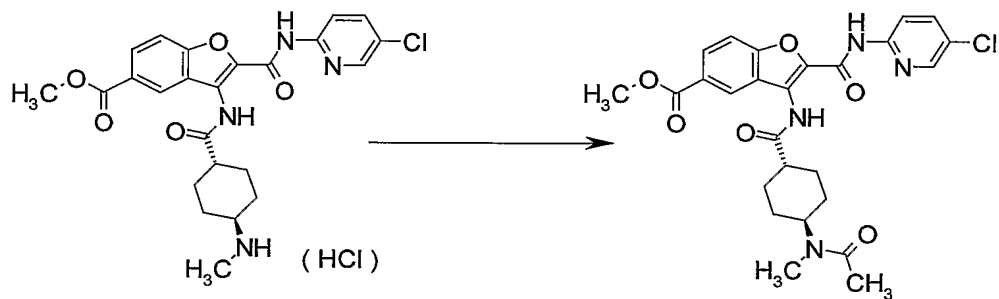
実施例 235-238

対応原料化合物を実施例 234 と同様の方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

実施例番号	-R ²	-AY	物理恒数等

235			APCI-MS M/Z: 527 [M+H] ⁺
236	-H		APCI-MS M/Z: 455/457 [M+H] ⁺
237			APCI-MS M/Z: 485/487 [M+H] ⁺
238			APCI-MS M/Z: 529/531 [M+H] ⁺

実施例 239: トランス-3-[4-(N-アセチル-N-メチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-5-メトキシカルボニル-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド

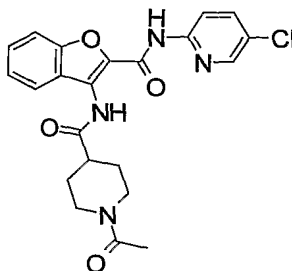


5

実施例 218 で得られる トランス-5-メトキシカルボニル-3-[4-(メチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド・塩酸塩 1.50 g をジクロロメタン 80 ml に懸濁し、氷冷下、塩化アセチル 307 μ l およびトリエチルアミン 1.

60 ml を加え、室温に戻し、2 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出後、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、得られる残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム)にて精製し、表題化合物 1.51 g を得た。APCI-MS $M/Z: 527/529 [M+H]^+$ 。

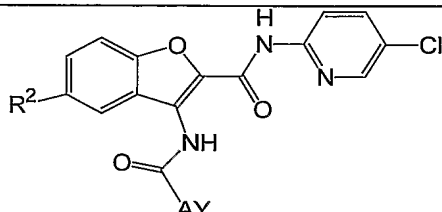
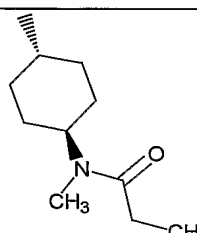
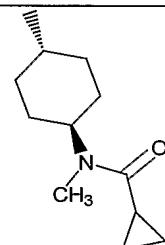
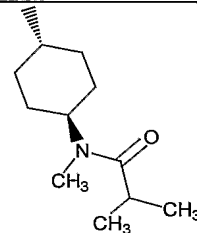
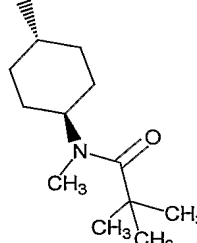
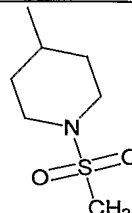
実施例 240:3-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)カルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド



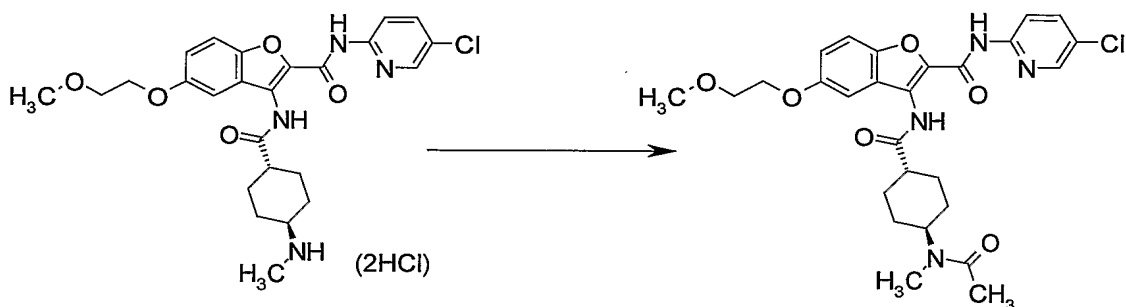
実施例 228 で得られる 3-[(ピペリジン-4-イル)カルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 140 mg をジクロロメタン 10 ml に懸濁し、氷冷下、塩化アセチル 30 μ l およびトリエチルアミン 74 μ l を加え、室温にて 6 時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈した後、水、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られる残渣を酢酸エチルに溶解後、活性炭処理した。得られる残渣を酢酸エチルより再結晶し、表題化合物 38 mg を得た。APCI-MS $M/Z: 441/443 [M+H]^+$ 。

実施例 241-245

対応原料化合物を実施例 239、あるいは実施例 240 と同様の方法で処理することによりフリー体、あるいはさらに塩化水素処理することにより塩酸塩として、以下の化合物を得た。

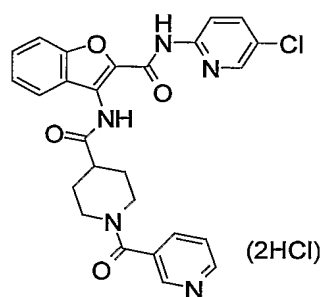
			
実施例番号	-R ²	-AY	物理恒数等
241	-H		APCI-MS M/Z: 483/485 [M+H] ⁺
242	-H		APCI-MS M/Z: 496/498 [M+H] ⁺
243	-H		APCI-MS M/Z: 497/499 [M+H] ⁺
244	-H		APCI-MS M/Z: 511/513 [M+H] ⁺
245	-H		APCI-MS M/Z: 477/479 [M+H] ⁺

実施例 246: トランス-3-[4-(N-アセチル-N-メチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-5-(2-メトキシエトキシ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド



実施例 2 2 3 で得られるトランス-5-(2-メトキシエトキシ)-3-[4-(
 (メチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-
 2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド・2 塩酸塩 1 1 0 m g を N, N-ジ
 5 メチルホルムアミド 5 m l に懸濁し、酢酸 1 3. 2 μ l、1-ヒドロキシベンゾ
 トリアゾール 3 1 m g、トリエチルアミン 8 0 μ l および塩酸 1-エチル-3-(
 3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 4 4 m g を順次加え、室温にて 1
 5 時間攪拌した。反応液に酢酸 8. 2 μ l、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
 2 0 m g、トリエチルアミン 6 7 μ l および塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチ
 10 ルアミノプロピル)カルボジイミド 2 8 m g を再度加え、さらに室温にて 2 0 時
 間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムにて
 抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧
 下留去した。得られる残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出
 溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル= 1 / 1 に続き、酢酸エチル)にて精製し、n-ヘ
 15 キサン-ジイソプロピルエーテルに懸濁後、濾取し、表題化合物 4 2 m g を得
 た。APCI-MS M/Z: 5 4 3 / 5 4 5 [M+H]⁺。

実施例 2 4 7: 3-[1-((ピリジン-3-イル)カルボニル)ピペリジン-4-
 イルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-
 2-カルボキサミド・2 塩酸塩

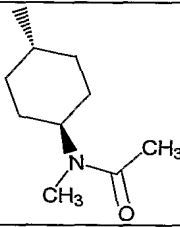
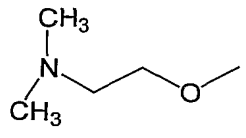
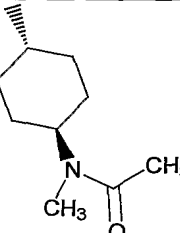
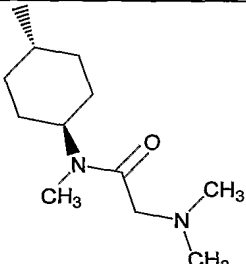
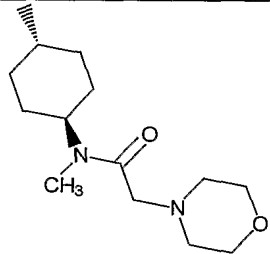
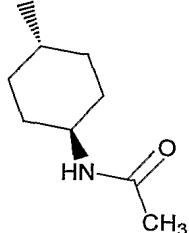
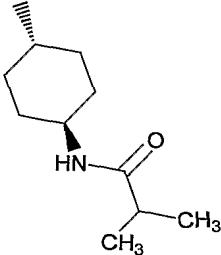


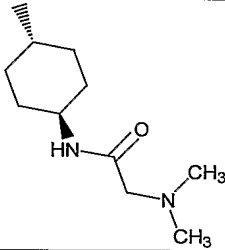
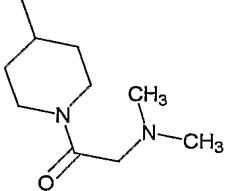
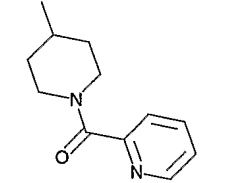
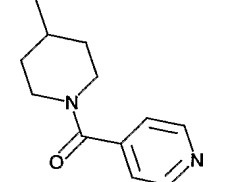
実施例 2 2 8 で得られる 3-[(ピペリジン-4-イル)カルボニルアミノ]-N-
 -(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 1 0 0 m
 g を N, N-ジメチルホルムアミド 3 m l に溶解し、ニコチン酸 3 4 m g、1-
 5 ヒドロキシベンゾトリアゾール 3 7 m g および塩酸 1-エチル-3-(3-ジメ
 チルアミノプロピル)カルボジイミド 5 3 m g を順次加え、室温にて 4 時間攪拌
 した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水を注ぎ、析出物を濾取し
 た。クロロホルム洗浄後、乾燥し、3-[1-((ピリジン-3-イル)カルボニ
 ル)ピペリジン-4-イルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-
 10 イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 1 0 3 m g を得た。本品を塩化水素-
 ジオキサンにて処理し、表題化合物 1 1 5 m g を得た。APCI-MS M/Z:
 5 0 4 / 5 0 6 [M+H]⁺。

実施例 2 4 8 - 2 5 7

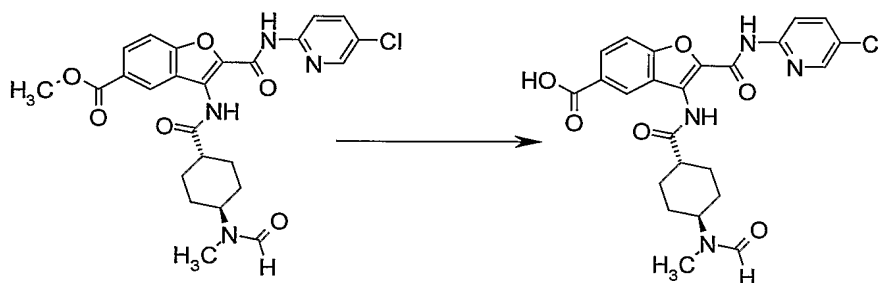
対応原料化合物を実施例 2 4 6、あるいは実施例 2 4 7 と同様の方法で処理する
 15 ことによりフリー体、あるいはさらに塩化水素処理することにより塩酸塩として、
 以下の化合物を得た。

実施例番号	-R ²	-AY	物理恒数等

248	-H		APCI-MS M/Z: 469/471 [M+H] ⁺
249			APCI-MS M/Z: 556/558 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
250	-H		APCI-MS M/Z: 512/514 [M+H] ⁺
251	-H		APCI-MS M/Z: 554/556 [M+H] ⁺
252	-H		APCI-MS M/Z: 455/457 [M+H] ⁺
253	-H		APCI-MS M/Z: 483/485 [M+H] ⁺

254	-H		APCI-MS M/Z: 498/500 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
255	-H		APCI-MS M/Z: 484/486 [M+H] ⁺
256	-H		APCI-MS M/Z: 504/506 [M+H] ⁺
257	-H		APCI-MS M/Z: 504/506 [M+H] ⁺ 2塩酸塩

実施例 258: トランス-5-カルボキシ-3-[4-(N-ホルミル-N-メチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド



5

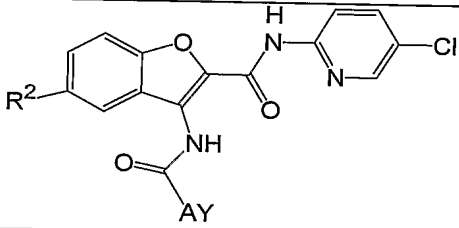
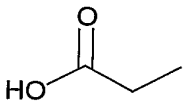
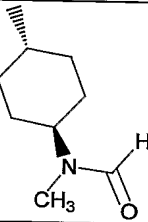
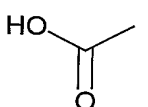
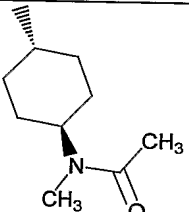
実施例 234 で得られる トランス-3-[4-(N-ホルミル-N-メチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-5-メトキシカルボニル-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 1.90 g をテトラヒドロフラン-メタノール(1:1) 50 ml に懸濁し、氷冷下、4 規定水酸化ナトリウム水溶液 5 ml を加えた後、室温に戻し 17 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、氷水を注ぎ、10%塩酸を加え中和した。析出物を濾取し、水および

10

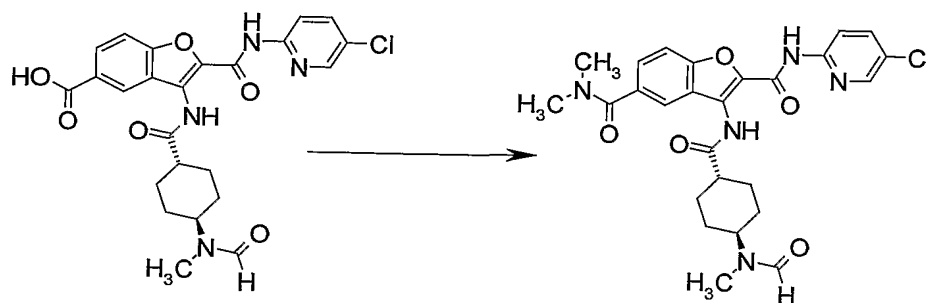
テトラヒドロフランにて順次洗浄後、乾燥し、表題化合物 1.59 g を得た。ESI-MS $M/Z: 497/499 [M-H]^-$ 。

実施例 259-260

対応原料化合物を実施例 258 と同様の方法で処理することによりフリー体、あるいはさらに塩化水素処理することにより塩酸塩として、以下の化合物を得た。

			
実施例番号	-R ²	-AY	物理恒数等
259			ESI-MS $M/Z: 511/513 [M-H]^-$
260			ESI-MS $M/Z: 511/513 [M-H]^-$

実施例 261: トランス-5-ジメチルアミノカルボニル-3-[4-(N-ホルミル-N-メチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド

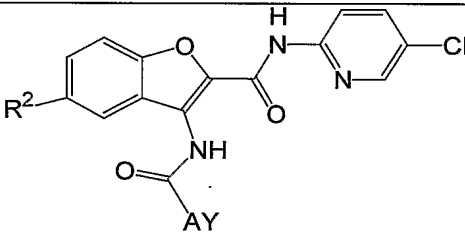
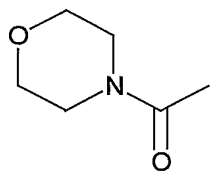
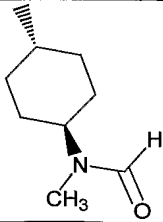
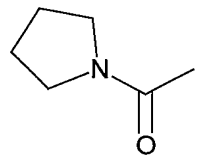
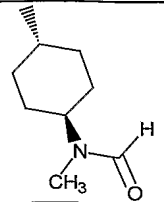


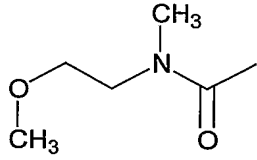
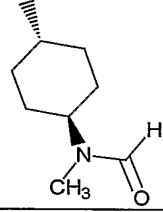
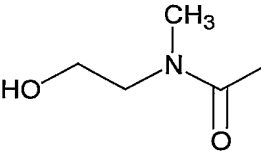
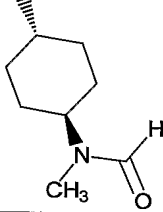
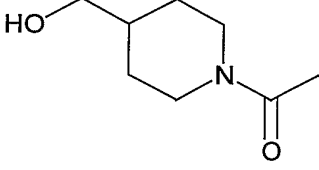
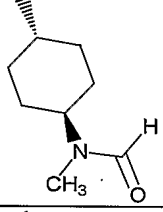
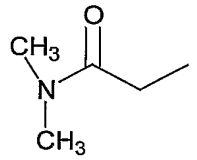
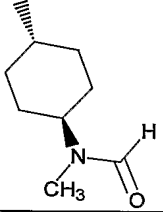
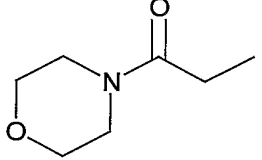
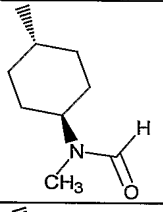
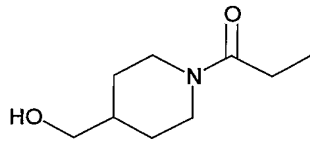
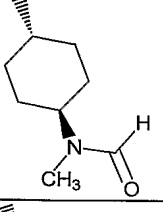
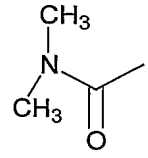
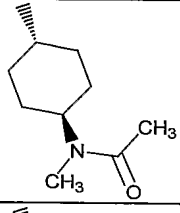
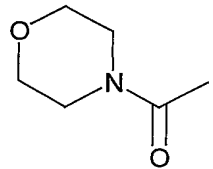
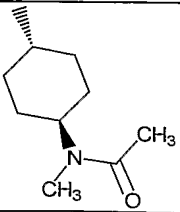
実施例 258 で得られる トランス-5-カルボキシ-3-[4-(N-ホルミル

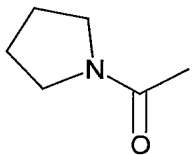
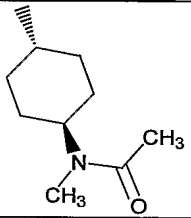
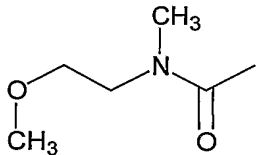
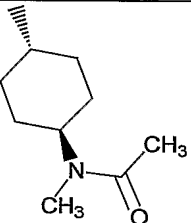
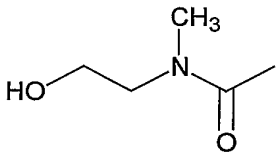
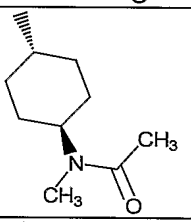
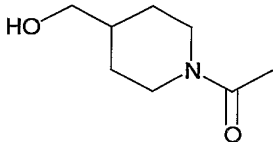
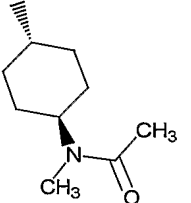
-N-メチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリ
 ジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 196 mg をN,N-ジメチ
 ルホルムアミド-ピリジン(1:1) 8 ml に懸濁し、氷冷下、塩酸ジメチルアミ
 ン 49 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 108 mg および塩酸1-エチ
 ル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 153 mg を順次加え、
 室温にて48時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、酢
 酸エチルで抽出後、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。
 溶媒を減圧下留去した後、得られる残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラ
 フィー(溶出溶媒:酢酸エチル)にて精製した。得られる残渣をジエチルエーテル
 -n-ヘキサンに懸濁し、析出物を濾取後、乾燥し、表題化合物 141 mg を得
 た。APCI-MS M/Z: 526/528 [M+H]⁺。

実施例 262-275

対応原料化合物を実施例 261 と同様の方法で処理することによりフリー体、あ
 るいはさらに塩化水素処理することにより塩酸塩として、以下の化合物を得た。

			
実施例番号	-R ²	-AY	物理恒数等
262			APCI-MS M/Z: 568/570 [M+H] ⁺
263			APCI-MS M/Z: 552/554 [M+H] ⁺

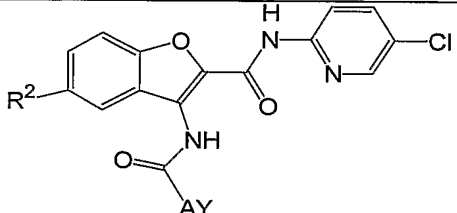
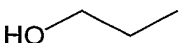
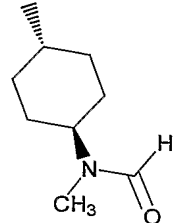
264			APCI-MS M/Z: 570/572 [M+H] ⁺
265			APCI-MS M/Z: 556/558 [M+H] ⁺
266			APCI-MS M/Z: 596/598 [M+H] ⁺
267			APCI-MS M/Z: 540/542 [M+H] ⁺
268			APCI-MS M/Z: 582/584 [M+H] ⁺
269			APCI-MS M/Z: 610/612 [M+H] ⁺
270			APCI-MS M/Z: 540/542 [M+H] ⁺
271			APCI-MS M/Z: 582/584 [M+H] ⁺

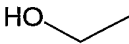
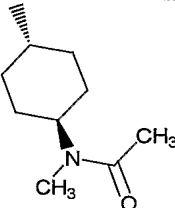
272			APCI-MS M/Z: 566/568 [M+H] ⁺
273			APCI-MS M/Z: 584/586 [M+H] ⁺
274			APCI-MS M/Z: 570/572 [M+H] ⁺
275			APCI-MS M/Z: 610/612 [M+H] ⁺

実施例 276 - 277

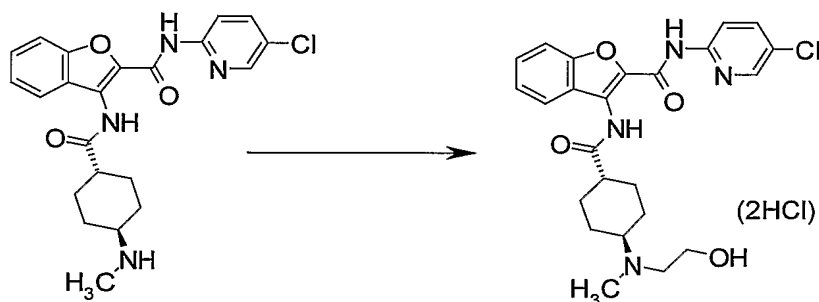
対応原料化合物を実施例 145 と同様の方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

5

			
実施例番号	-R ²	-AY	物理恒数等
276			APCI-MS M/Z: 499/501 [M+H] ⁺

277			APCI-MS M/Z: 499/501 [M+H] ⁺
-----	---	--	--

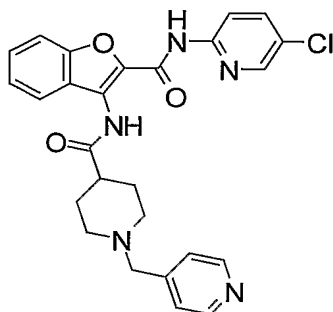
実施例 278: トランス-3-[4-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド・2 塩酸塩



実施例 221 で得られるトランス-3-[4-(メチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 125 mg をエタノール 5 ml に懸濁し、2-ヨードエタノール 105 μ l、炭酸ナトリウム 57 mg を加え、50℃にて15時間攪拌した。2-ヨードエタノール 53 μ l を追加し、さらに80℃にて6時間攪拌した。再度、2-ヨードエタノール 53 μ l を追加し、さらに80℃にて24時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=1/2 に続き、酢酸エチル)にて精製し、トランス-3-[4-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 53 mg を得た。続いて、本品をクロロホルム-メタノール(5/1) 6 ml に溶解し、4 規定塩化水素-酢酸エチル 1 ml を加えた後、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣をジエチルエーテルに懸濁後、濾

取し、表題化合物 55 mg を得た。APCI-MS $M/Z: 471/473 [M+H]^+$ 。

実施例 279: 3-[[1-((ピリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル]カルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド

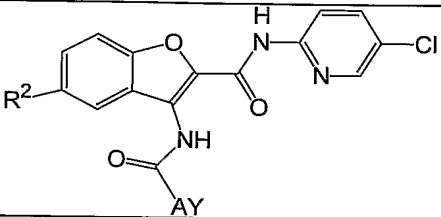
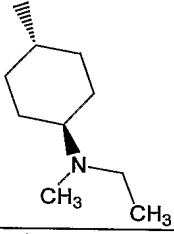
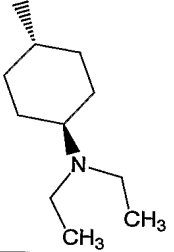


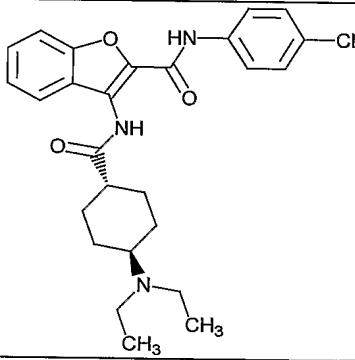
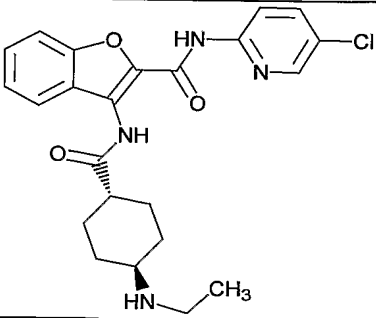
実施例 228 で得られる 3-((ピペリジン-4-イル)カルボニルアミノ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 100 mg を N,N-ジメチルアセトアミド 3 ml に懸濁し、4-(クロロメチル)ピリジン・塩酸塩 45 mg、炭酸ナトリウム 80 mg およびヨウ化ナトリウム 41 mg を加え、室温にて 12 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られる残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 2/1 に続き、1/1)にて精製し、表題化合物 109 mg を得た。APCI-MS $M/Z: 490/492 [M+H]^+$ 。

実施例 280-289

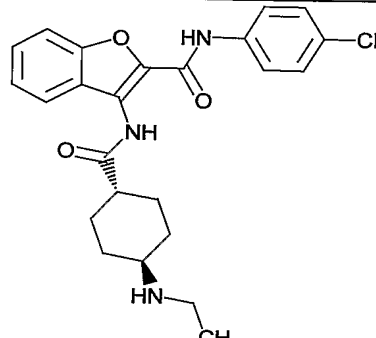
対応原料化合物を実施例 278、あるいは実施例 279 と同様の方法で処理することによりフリー体、あるいはさらに塩化水素処理することにより塩酸塩として、以下の化合物を得た。

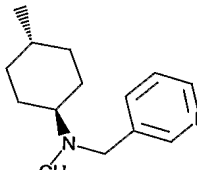
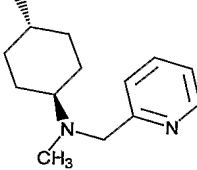
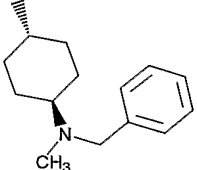
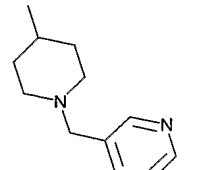
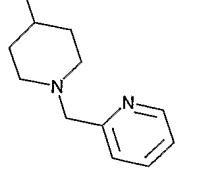
127

			
実施例番号	-R ²	-AY	物理恒数等
280	-H		APCI-MS M/Z: 455/457 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
281	-H		APCI-MS M/Z: 469/471 [M+H] ⁺ 2塩酸塩

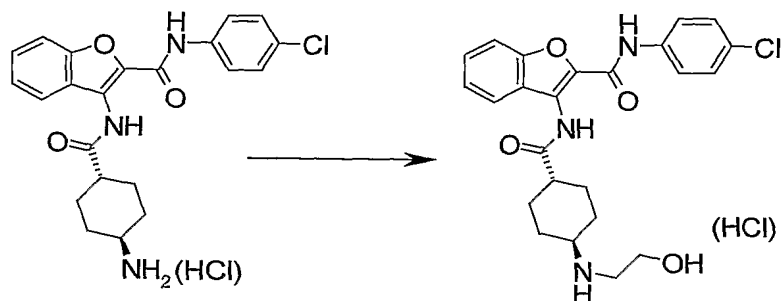
実施例番号	構造式	物理恒数等
282		APCI-MS M/Z: 468/470 [M+H] ⁺ 塩酸塩
283		APCI-MS M/Z: 441/443 [M+H] ⁺ 2塩酸塩

128

284		APCI-MS M/Z: 440/442 [M+H] ⁺ 塩酸塩
-----	--	---

実施例番号	-R ²	-AY	物理恒数等
285	-H		APCI-MS M/Z: 518/520 [M+H] ⁺ 3塩酸塩
286	-H		APCI-MS M/Z: 518/520 [M+H] ⁺ 3塩酸塩
287	-H		APCI-MS M/Z: 517/519 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
288	-H		APCI-MS M/Z: 490/492 [M+H] ⁺ 3塩酸塩
289	-H		APCI-MS M/Z: 490/492 [M+H] ⁺ 3塩酸塩

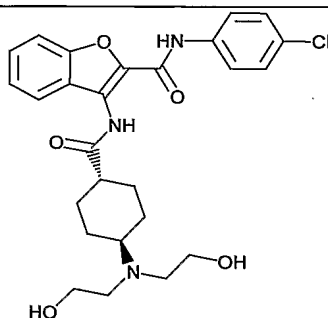
実施例 290: トランス-3-[4-(2-ヒドロキシエチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(4-クロロフェニル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド・塩酸塩

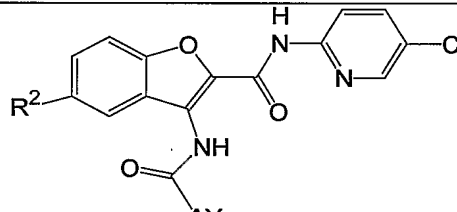
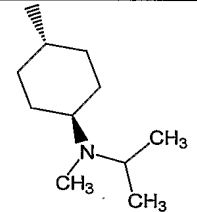
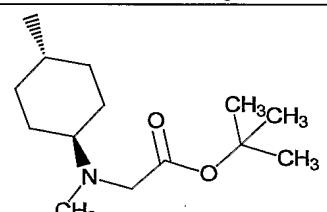
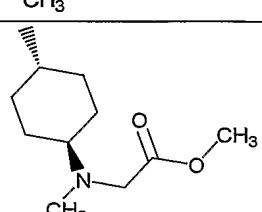
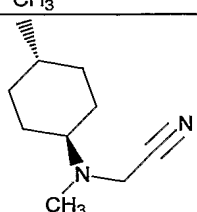


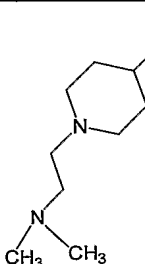
- 5 実施例 225 で得られるトランス-3-[4-アミノシクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(4-クロロフェニル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド・塩酸塩 150 mg をアセトニトリル-メタノール(5/1) 6 ml に懸濁し、トリエチルアミン 93 μ l を加え、室温にて数分間攪拌した。反応液を氷冷し、2-ヨードエタノール 29 μ l を加えた後、50℃にて3時間攪拌した。2-ヨードエタノール 58 μ l を追加し、さらに50℃にて3時間攪拌した。再度、2-ヨードエタノール 58 μ l を追加し、さらに50℃にて15時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチルに続き、酢酸エチル/メタノール=20/1)にて精製し、トランス-3-[4-(2-ヒドロキシエチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(4-クロロフェニル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 104 mg を得た。続いて、本品 104 mg をクロロホルム-メタノール(5/1) 6 ml に溶解し、4規定塩化水素-酢酸エチル 1 ml を加えた後、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣をジエチルエーテルに懸濁後、濾取し、表題化合物 95 mg を得た。APCI-MS M/Z: 456/458 [M+H]⁺。

実施例 291-296

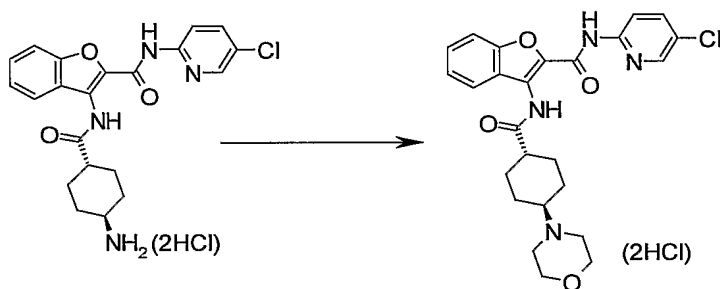
対応原料化合物を実施例 290 と同様の方法で処理することによりフリー体、あるいはさらに塩化水素処理することにより塩酸塩として、以下の化合物を得た。

実施例番号	構造式	物理恒数等
291		APCI-MS M/Z: 500/502 [M+H] ⁺ 塩酸塩

			
実施例番号	-R ²	-AY	物理恒数等
292	-H		APCI-MS M/Z: 469/471 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
293	-H		APCI-MS M/Z: 541/543 [M+H] ⁺
294	-H		APCI-MS M/Z: 499/501 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
295	-H		APCI-MS M/Z: 466/468 [M+H] ⁺

296	-H		APCI-MS M/Z: 484/486 [M+H] ⁺
-----	----	---	--

実施例 297: トランス-3-[4-(モルホリン-4-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド・2塩酸塩



5

10

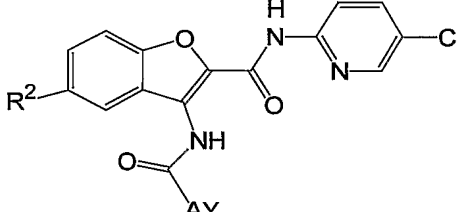
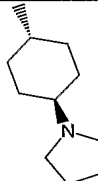
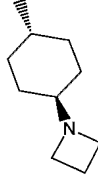
15

20

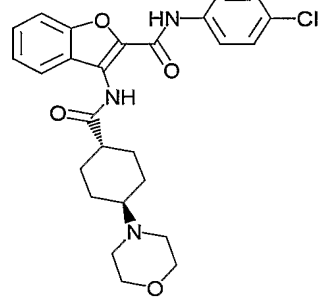
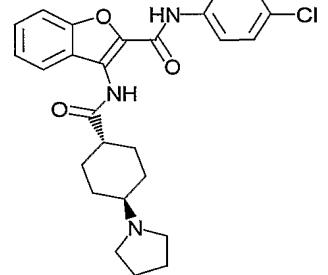
実施例 219 で得られる トランス-3-[4-アミノシクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド・2塩酸塩 200 mg を N,N-ジメチルアセトアミド 10 ml に懸濁し、ビス(2-クロロエチル)エーテル 73 μ l、ヨウ化ナトリウム 185 mg、および炭酸ナトリウム 131 mg を加え、50℃にて5時間、続いて80℃にて3時間攪拌した。ビス(2-クロロエチル)エーテル 73 μ l を追加し、さらに80℃にて15時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1 に続き 1/1)にて精製し、トランス-3-[4-(モルホリン-4-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 70 mg を得た。続いて、本品をクロロホルム-メタノール(5/1) 6 ml に溶解し、4規定塩化水素-酢酸エチル 1 ml を加えた後、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣をジエチルエーテルに懸濁後、濾取し、表題化合物 65 mg を得た。APCI-MS M/Z: 483/485 [M+H]⁺。

実施例 298-301

対応原料化合物を実施例 297 と同様の方法で処理することによりフリー体、あるいはさらに塩化水素処理することにより塩酸塩として、以下の化合物を得た。

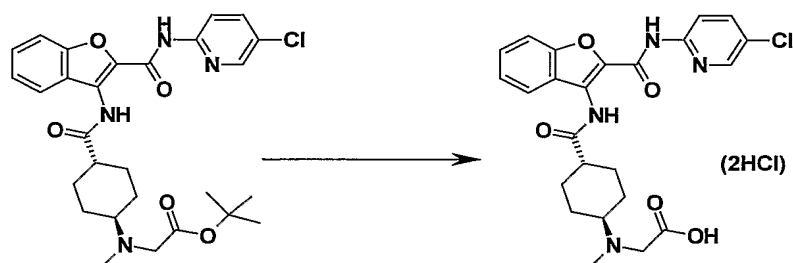
			
実施例番号	-R ²	-AY	物理恒数等
298	-H		APCI-MS M/Z: 467 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
299	-H		APCI-MS M/Z: 453/455 [M+H] ⁺ 2塩酸塩

5

実施例番号	構造式	物理恒数等
300		APCI-MS M/Z: 482/484 [M+H] ⁺ 塩酸塩
301		APCI-MS M/Z: 466/468 [M+H] ⁺ 塩酸塩

実施例 302: トランス-3-[4-(N-カルボキシメチル-N-メチルアミ

ノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]ーN-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド・2塩酸塩



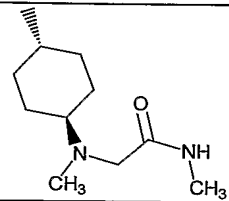
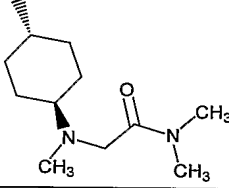
実施例293で得られるトランス-3-[4-(N-tert-ブトキシカルボニルメチル-N-メチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]ーN-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド820mgを実施例156と同様の方法で処理することにより、表題化合物778mgを得た。ESI-MS M/Z: 507/509 [M+Na]⁺。

実施例303-305

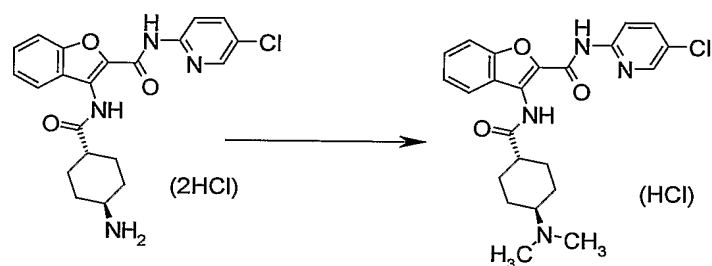
実施例302で得られるトランス-3-[4-(N-カルボキシメチル-N-メチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]ーN-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド・2塩酸塩を実施例87と同様の方法で処理することによりフリー体、あるいはさらに塩化水素処理することにより塩酸塩として、以下の化合物を得た。

実施例番号	-R ²	-AY	物理恒数等
303	-H		APCI-MS M/Z: 484/486 [M+H] ⁺ 2塩酸塩

134

304	-H		APCI-MS M/Z: 498/500 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
305	-H		APCI-MS M/Z: 512/514 [M+H] ⁺ 2塩酸塩

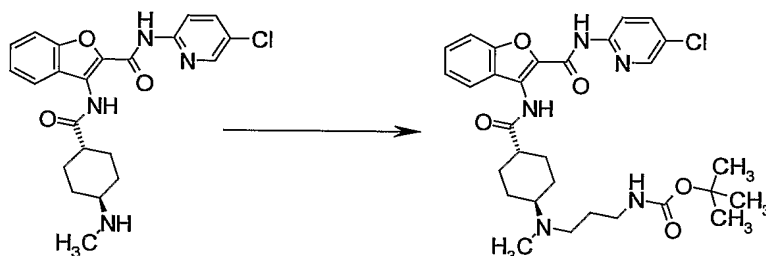
実施例 306: トランス-3-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド・塩酸塩



実施例 219 で得られる トランス-3-(4-アミノシクロヘキシルカルボニルアミノ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド・2 塩酸塩 9.30 g をジクロロメタン 430 ml に懸濁し、氷冷下、トリエチルアミン 7.99 ml を加え、数分間攪拌した。続いて、35%ホルムアルデヒド水溶液 7.59 ml およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 12.10 g を順次加え、反応液を室温に戻し、12 時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注いだ後、クロロホルムにて抽出した。有機層を水および飽和食塩水にて順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 に続き、酢酸エチル)にて精製し、トランス-3-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 6.92 g を得た。続いて、本品をクロロホルム-メタノール(5/1) 60 ml に溶解後、氷冷下、4

規定塩化水素-酢酸エチル 50 ml を加えた。反応液を減圧下濃縮し、得られる残渣をジエチルエーテルに懸濁後、濾取し、表題化合物 7.83 g を得た。APCI-MS $M/Z: 441/443 [M+H]^+$ 。

実施例 307: トランス-3-[4-[N-[3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)プロピル]-N-メチルアミノ]シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド



実施例 221 で得られる トランス-3-[4-(メチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 250 mg をジクロロメタン 8 ml に懸濁し、氷冷下、3-*t*-ブトキシカルボニルアミノプロパナール 198 mg、トリエチルアミン 160 μ l を加え、数分間攪拌した。続いて、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 243 mg を加え、反応液を室温に戻し、4 時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注いだ後、クロロホルムにて抽出した。有機層を水および飽和食塩水にて順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 に続き、1/1)にて精製し、表題化合物 312 mg を得た。APCI-MS $M/Z: 584/586 [M+H]^+$ 。

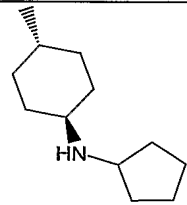
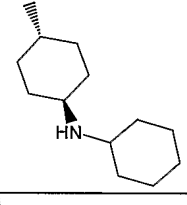
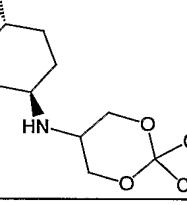
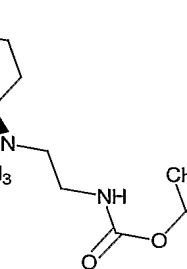
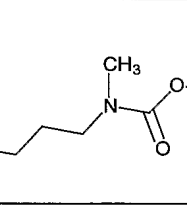
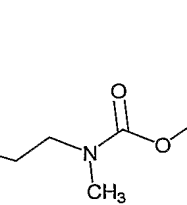
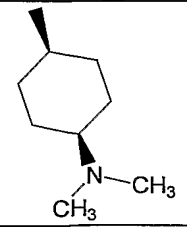
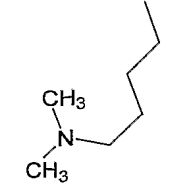
実施例 308-326

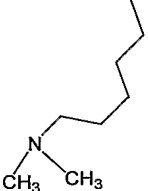
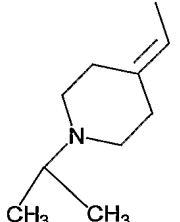
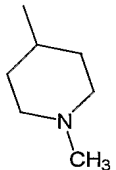
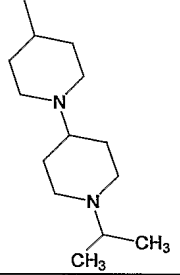
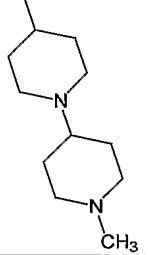
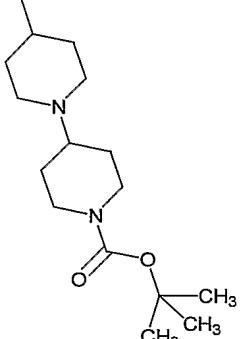
対応原料化合物を実施例 306、あるいは実施例 307 と同様の方法で処理することによりフリー体、あるいはさらに塩化水素処理することにより塩酸塩として、以下の化合物を得た。

実施例番号	構造式	物理恒数等
308		APCI-MS M/Z: 440/442 [M+H] ⁺ 塩酸塩

実施例番号	-R ²	-AY	物理恒数等
309	-H		APCI-MS M/Z: 455/457 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
310	-H		APCI-MS M/Z: 455/457 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
311			APCI-MS M/Z: 513/515 [M+H] ⁺
312	-H		APCI-MS M/Z: 469/471 [M+H] ⁺ 2塩酸塩

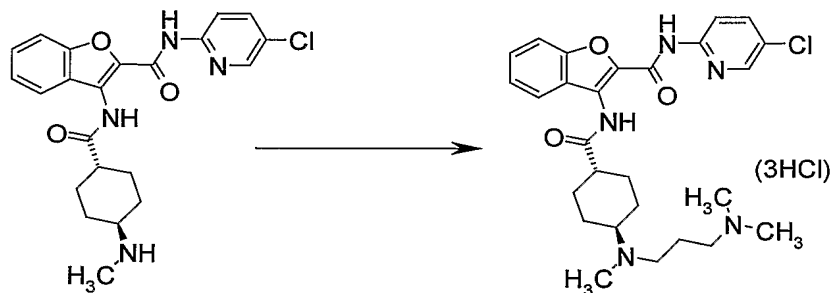
137

313	-H		APCI-MS M/Z: 481/483 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
314	-H		APCI-MS M/Z: 495/497 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
315	-H		APCI-MS M/Z: 527/529 [M+H] ⁺
316	-H		APCI-MS M/Z: 570/572 [M+H] ⁺
317	-H		APCI-MS M/Z: 598/600 [M+H] ⁺
318	-H		APCI-MS M/Z: 584/586 [M+H] ⁺
319	-H		APCI-MS M/Z: 441/443 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
320	-H		APCI-MS M/Z: 415/417 [M+H] ⁺ 塩酸塩

321	-H		APCI-MS M/Z: 429/431 [M+H] ⁺ 塩酸塩
322	-H		APCI-MS M/Z: 453/455 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
323	-H		APCI-MS M/Z: 413/415 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
324	-H		APCI-MS M/Z: 524/526 [M+H] ⁺ 3塩酸塩
325	-H		APCI-MS M/Z: 496/498 [M+H] ⁺ 3塩酸塩
326	-H		APCI-MS M/Z: 582/584 [M+H] ⁺

実施例 3 2 7: トランス-3-[4-[N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N-メチルアミノ]シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジ

ン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド・3塩酸塩



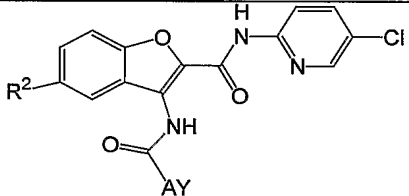
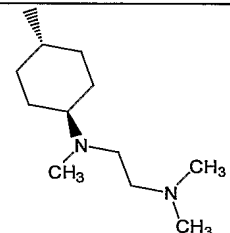
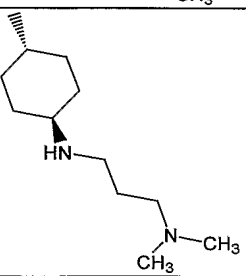
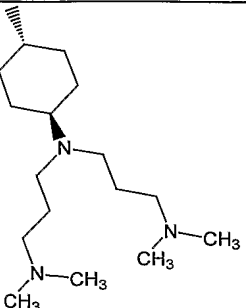
(1) 3-アミノプロピオンアルデヒド ジエチルアセタール 5.00 g をジクロロメタン 70 ml に溶解し、氷冷下、35%ホルムアルデヒド水溶液 13.5 ml およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 18.0 g を順次加え、反応液を室温に戻しながら、6時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、さらに炭酸カリウムを加えた後、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、粗体として3-(ジメチルアミノ)プロピオンアルデヒド ジエチルアセタール 5.31 g を得た。

(2) 実施例 327(1)で得られる3-(ジメチルアミノ)プロピオンアルデヒド ジエチルアセタール 284 mg をテトラヒドロフラン 3 ml に溶解し、濃塩酸 3 ml を加え、室温にて15時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮乾固し、得られる残渣をジクロロメタン 7 ml に溶解した。実施例 221で得られるトランス-3-[4-(メチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 150 mg およびトリエチルアミン 226 μ l を加え、数分間攪拌した。続いて、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 137 mg を加え、反応液を室温に戻し、15時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注いだ後、クロロホルムにて抽出した。有機層を水および飽和食塩水にて順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチルに続き、酢酸エチル/メタノール=20/1)にて精製し、トランス-3-[4-[N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N-メチルアミノ]シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-

イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 99 mg を得た。続いて、本品をクロロホルム-メタノール(5/1) 6 ml に溶解し、4 規定塩化水素-酢酸エチル 1 ml を加えた後、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣をジエチルエーテルに懸濁後、濾取し、表題化合物 106 mg を得た。APCI-MS M/Z: 512 / 514 [M+H]⁺。

実施例 328-332

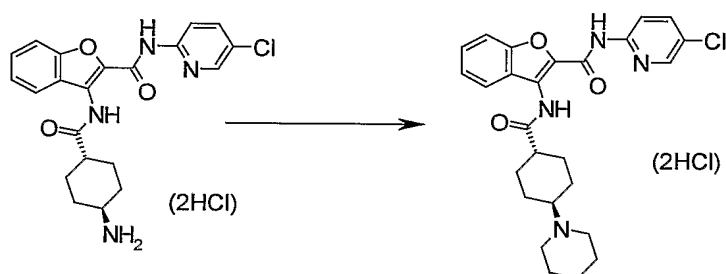
対応原料化合物を実施例 327 と同様の方法で処理することによりフリー体、あるいはさらに塩化水素処理することにより塩酸塩として、以下の化合物を得た。

			
実施例番号	-R ²	-AY	物理恒数等
328	-H		APCI-MS M/Z: 498/500 [M+H] ⁺ 3塩酸塩
329	-H		APCI-MS M/Z: 498/500 [M+H] ⁺ 3塩酸塩
330	-H		APCI-MS M/Z: 583/585 [M+H] ⁺ 4塩酸塩

141

331	-H		APCI-MS M/Z: 484/486 [M+H] ⁺ 3塩酸塩
332	-H		APCI-MS M/Z: 555/557 [M+H] ⁺ 4塩酸塩

実施例 3 3 3: トランス-3-[4-(ピペリジン-1-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド・2 塩酸塩



5

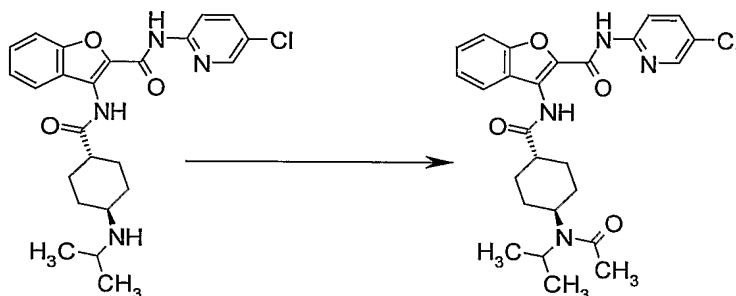
実施例 2 1 9 で得られるトランス-3-(4-アミノシクロヘキシルカルボニルアミノ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド・2 塩酸塩 1 2 5 m g をジクロロメタン 1 0 m l に懸濁し、氷冷下、トリエチルアミン 1 0 2 μ l を加え、数分間攪拌した。続いて、約 2 5 % グルタルアルデヒド水溶液 1 5 0 m g およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 1 5 5 m g を順次加え、同冷却下、2 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注いだ後、クロロホルムにて抽出した。有機層を水および飽和食塩水にて順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル= 3/1 に続き 1/1)にて精製し、トランス-3-[4-(ピペリジン-1-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)

10

15

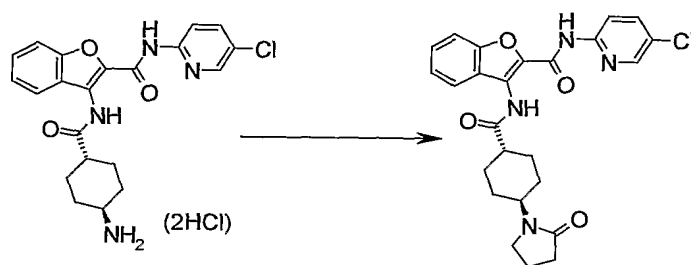
ベンゾフラン-2-カルボキサミド 106 mg を得た。続いて、本品をクロロホルム-メタノール (5/1) 6 ml に溶解後、氷冷下、4 規定塩化水素-酢酸エチル 5 ml を加えた。反応液を減圧下濃縮し、得られる残渣をジエチルエーテルに懸濁後、濾取し、表題化合物 107 mg を得た。APCI-MS $M/Z: 481/483 [M+H]^+$ 。

実施例 334: トランス-3-[4-(N-アセチル-N-イソプロピルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド



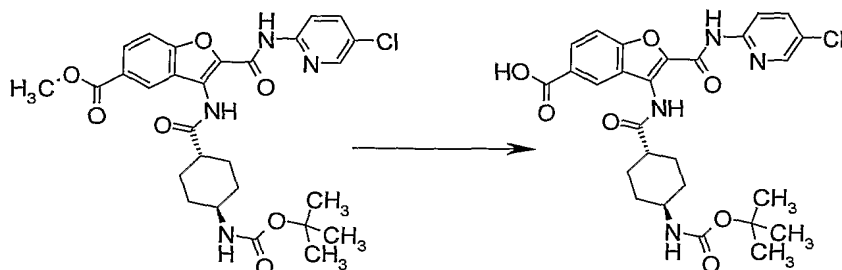
実施例 310 で得られる トランス-3-[4-(イソプロピルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 100 mg および トリエチルアミン 61 μ l をクロロホルム 5 ml に溶解し、塩化アセチル 24 μ l を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注いだ後、クロロホルムにて抽出した。有機層を水および飽和食塩水にて順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 1/1 に続き酢酸エチル) にて精製した。得られる残渣を n-ヘキサンに懸濁した後、濾取し、表題化合物 60 mg を得た。APCI-MS $M/Z: 497/499 [M+H]^+$ 。

実施例 335: トランス-3-[4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド



実施例 2 1 9 で得られるトランス-3-(4-アミノシクロヘキシルカルボニルアミノ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド・2 塩酸塩 1 5 0 m g をジクロロメタン 5 m l に懸濁し、氷冷下、トリエチルアミン 1 2 9 μ l を加え、数分間攪拌した。続いて、1 5 % スクシニクセミアルデヒド水溶液 2 9 0 μ l およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 1 3 1 m g を順次加え、同冷却下、0. 5 時間攪拌した。続いて、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 6 3 m g、塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 1 1 8 m g、および N, N-ジメチルホルムアミド 3 m l を順次加え、室温にて 1 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、クロロホルムを注ぎ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、および飽和食塩水にて順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1 に続き酢酸エチル)にて精製した。得られる残渣を n-ヘキサンに懸濁後、濾取し、表題化合物 2 9 m g を得た。A P C I - M S M/Z: 4 8 1 / 4 8 3 [M+H]⁺。

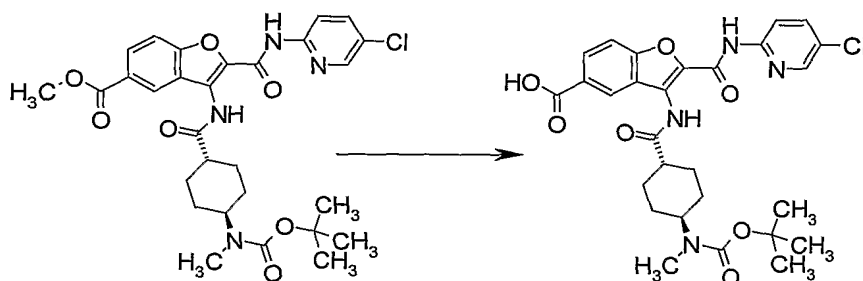
実施例 3 3 6: トランス-3-[4-(t-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-5-カルボキシ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド



実施例 2 0 9 で得られるトランス-3-[4-(t-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-5-メトキシカルボニル-N-(5-ク

ロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 540 mg を実施例 77 と同様の方法で処理することにより、表題化合物 475 mg を得た。ESI-MS $M/Z: 555/557 [M-H]^-$ 。

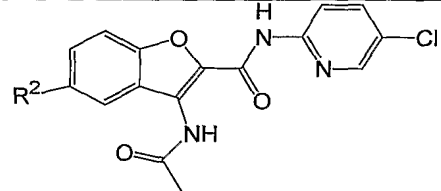
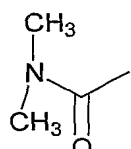
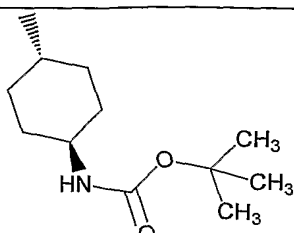
実施例 337: トランス-3-[4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-5-カルボキシ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド



実施例 202 で得られる トランス-3-[4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-5-メトキシカルボニル-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 3.52 g を実施例 77 と同様の方法で処理することにより、表題化合物 3.19 g を得た。ESI-MS $M/Z: 569/571 [M-H]^-$ 。

実施例 338-340

対応原料化合物を実施例 87 と同様な方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

			
実施例番号	-R ²	-AY	物理恒数等
338			ESI-MS $M/Z: 582/584 [M-H]^-$

145

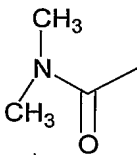
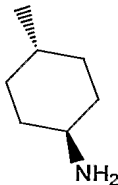
339			APCI-MS M/Z: 601/603 [M+ NH ₄] ⁺
340			APCI-MS M/Z: 615/617 [M+ NH ₄] ⁺

実施例 341 - 344

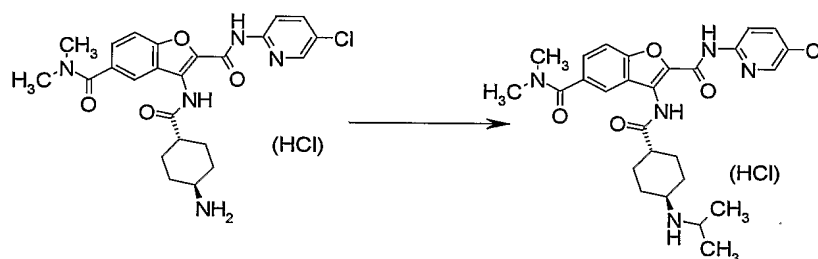
対応原料化合物を実施例 218 と同様の方法で処理することによりフリー体、あるいはさらに塩化水素処理することにより塩酸塩として、以下の化合物を得た。

5

実施例番号	-R ²	-AY	物理恒数等
341			ESI-MS M/Z: 471/473 [M+ H] ⁺ 2塩酸塩
342			APCI-MS M/Z: 484/486 [M+ H] ⁺ 2塩酸塩
343			APCI-MS M/Z: 498/500 [M+ H] ⁺ 2塩酸塩

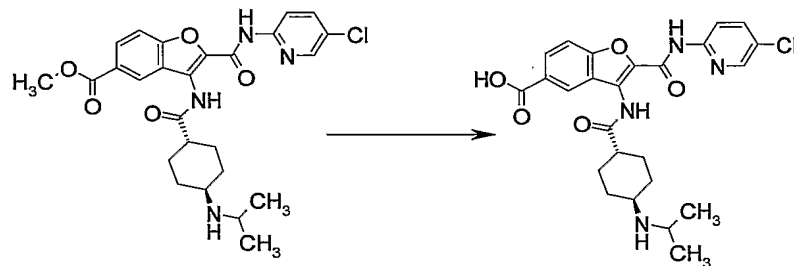
344			APCI-MS M/Z: 484/486 [M+H] ⁺ 塩酸塩
-----	---	---	---

実施例 345: トランス-5-ジメチルアミノカルボニル-3-[4-(イソプロピルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド・塩酸塩



実施例 344 で得られる トランス-3-(4-アミノシクロヘキシルカルボニルアミノ)-5-ジメチルアミノカルボニル-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド・塩酸塩 160 mg をジクロロメタン 8 mL に懸濁し、氷冷下、トリエチルアミン 129 μ L、アセトン 113 μ L、およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 130 mg を順次加え、反応液を室温に戻し、17 時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注いだ後、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチルに続き、クロロホルム/メタノール=30/1)にて精製した。得られる残渣をエタノールに溶解し、4 規定塩化水素-酢酸エチルを加え、反応液を濃縮した。得られる残渣をジエチルエーテルに懸濁後、濾取し、表題化合物 94 mg を得た。APCI-MS M/Z: 526/528 [M+H]⁺。

実施例 346: トランス-5-カルボキシ-3-[4-(イソプロピルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド

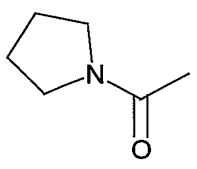
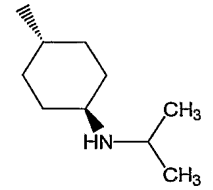
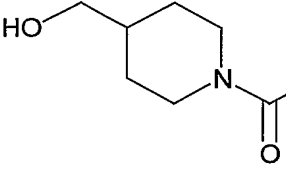
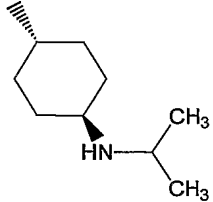


実施例 3 1 1 で得られるトランス-3-[4-(イソプロピルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-5-メトキシカルボニル-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 690 mg をテトラヒドロフラン-メタノール(1:1) 10 ml に懸濁し、氷冷下、4 規定水酸化ナトリウム水溶液 3 ml を加えた後、室温に戻し 18 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、氷水を注ぎ、10%塩酸を加え中和した。析出物を濾取し、水、テトラヒドロフラン、およびジエチルエーテルで順次洗浄後、乾燥し、表題化合物 702 mg を得た。ESI-MS M/Z: 497/499 [M-H]⁻。

実施例 3 4 7-3 4 9

実施例 3 4 6 で得られるトランス-5-カルボキシ-3-[4-(イソプロピルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミドを実施例 8 7 と同様の方法で処理することによりフリー体、あるいはさらに塩化水素処理することにより塩酸塩として、以下の化合物を得た。

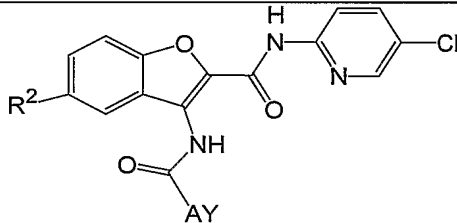
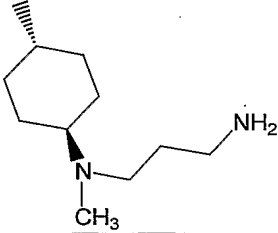
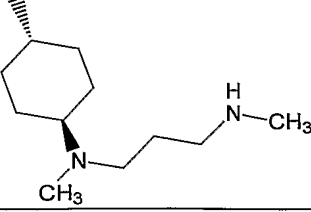
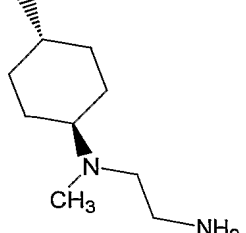
実施例番号	-R ²	-AY	物理恒数等
347			APCI-MS M/Z: 568/570 [M+H] ⁺ 塩酸塩

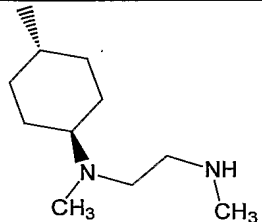
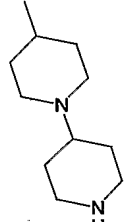
348			APCI-MS M/Z: 552/554 [M+H] ⁺ 塩酸塩
349			APCI-MS M/Z: 596/598 [M+H] ⁺ 塩酸塩

実施例 350 - 354

対応原料化合物を実施例 218 と同様の方法で処理することによりフリー体、あるいはさらに塩化水素処理することにより塩酸塩として、以下の化合物を得た。

5

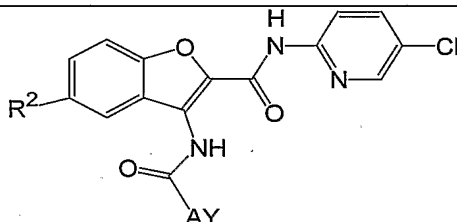
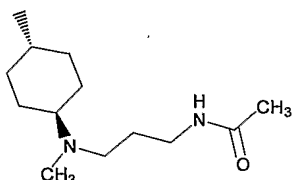
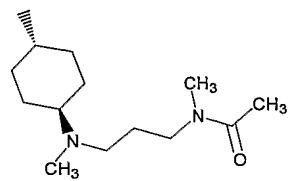
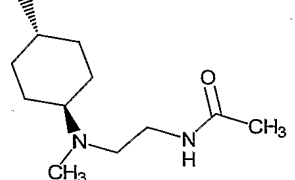
			
実施例番号	-R ²	-AY	物理恒数等
350	-H		APCI-MS M/Z: 484/486 [M+H] ⁺ 3塩酸塩
351	-H		APCI-MS M/Z: 498/500 [M+H] ⁺ 3塩酸塩
352	-H		APCI-MS M/Z: 470/472 [M+H] ⁺ 3塩酸塩

353	-H		APCI-MS M/Z: 484/486 [M+H] ⁺ 3塩酸塩
354	-H		APCI-MS M/Z: 482/484 [M+H] ⁺ 3塩酸塩

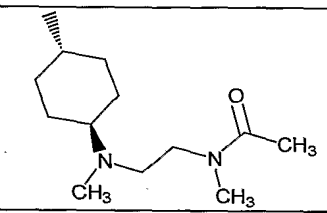
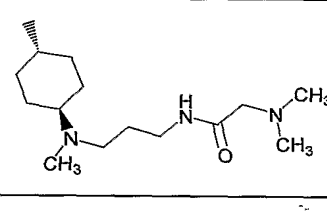
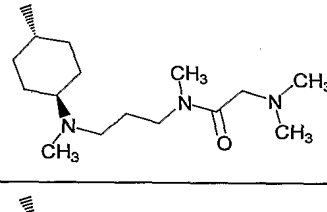
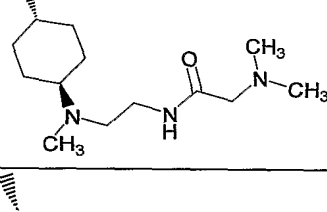
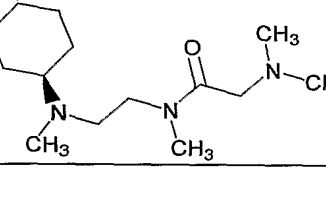
実施例 355 - 362

対応原料化合物を実施例 239、あるいは実施例 246 と同様の方法で処理することによりフリー体、あるいはさらに塩化水素処理することにより塩酸塩として、以下の化合物を得た。

5

			
実施例番号	-R ²	-AY	物理恒数等
355	-H		APCI-MS M/Z: 526/528 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
356	-H		APCI-MS M/Z: 540/542 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
357	-H		APCI-MS M/Z: 512/514 [M+H] ⁺ 2塩酸塩

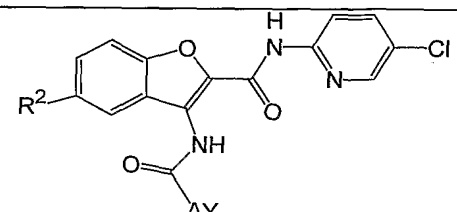
150

358	-H		APCI-MS M/Z: 526/528 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
359	-H		APCI-MS M/Z: 569/571 [M+H] ⁺ 3塩酸塩
360	-H		APCI-MS M/Z: 583/585 [M+H] ⁺ 3塩酸塩
361	-H		APCI-MS M/Z: 555/557 [M+H] ⁺ 3塩酸塩
362	-H		APCI-MS M/Z: 569/571 [M+H] ⁺ 3塩酸塩

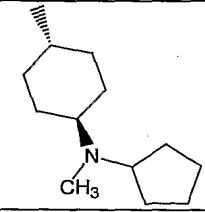
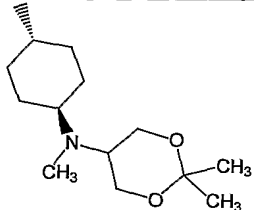
実施例 363 - 364

対応原料化合物を実施例 306 と同様の方法で処理することによりフリー体、あるいはさらに塩化水素処理することにより塩酸塩として、以下の化合物を得た。

5

			
実施例番号	-R ²	-AY	物理恒数等

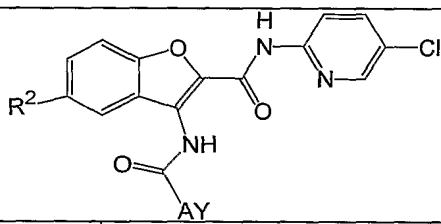
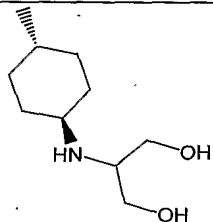
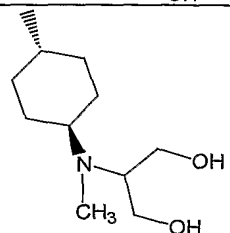
151

363	-H		APCI-MS M/Z: 495/497 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
364	-H		APCI-MS M/Z: 541/543 [M+H] ⁺

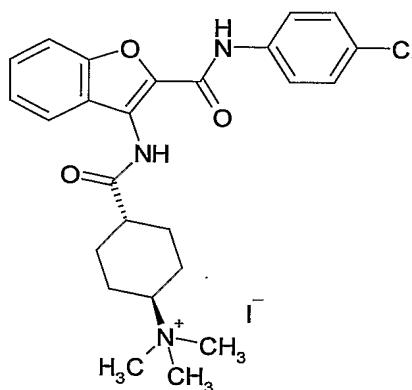
実施例 365 - 366

対応原料化合物を実施例 201 と同様の方法で処理することによりフリー体、あるいはさらに塩化水素処理することにより塩酸塩として、以下の化合物を得た。

5

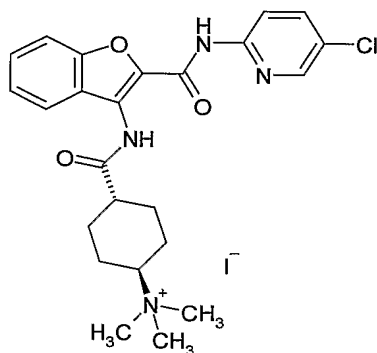
			
実施例番号	-R ²	-AY	物理恒数等
365	-H		APCI-MS M/Z: 487/489 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
366	-H		APCI-MS M/Z: 501/503 [M+H] ⁺ 2塩酸塩

実施例 367: ヨウ化[4-[2-(4-クロロフェニルカルバモイル)ベンゾフラン-3-イルカルバモイル]シクロヘキシル]トリメチルアンモニウム



実施例 308 で得られるトランス-3-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(4-クロロフェニル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 106 mg をジクロロメタン 5 ml に溶解し、ヨウ化メチル 30 μ l を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液にジクロロメタン-ジエチルエーテル (1/5) 25 ml を注ぎ、析出物を濾取し、表題化合物 126 mg を得た。ESI-MS M/Z: 454/456 [M-I]⁺。

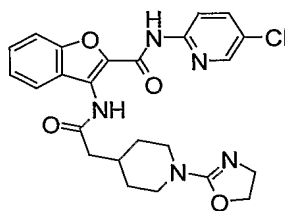
実施例 368: ヨウ化[4-[2-(5-クロロピリジン-2-イルカルバモイル)ベンゾフラン-3-イルカルバモイル]シクロヘキシル]トリメチルアンモニウム



実施例 306 で得られるトランス-3-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 150 mg とヨウ化メチル 21 μ l を実施例 367 と同様の方法で処理することにより、表題化合物 137 mg を得た。ESI-MS M/Z: 455/457 [M-I]⁺。

実施例 369: 3-[2-[1-(4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)ピペ

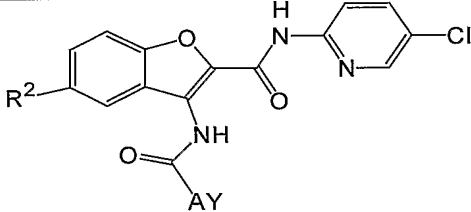
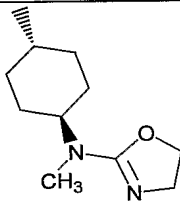
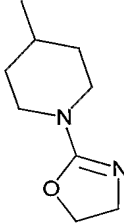
リジン-4-イル]アセチルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベン
ゾフラン-2-カルボキサミド

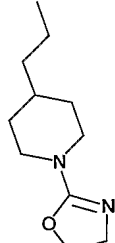


実施例 220 で得られる 3-[2-(ピペリジン-4-イル)アセチルアミノ]-
N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 103
mg をテトラヒドロフラン 5 ml に懸濁し、イソシアン酸 2-ブロモエチル 27
μl を加え、室温にて 1 時間攪拌した後、トリエチルアミン 280 μl を加え、
室温にてさらに 6 時間攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを注ぎ、析出物を
濾取し、酢酸エチルで洗浄後、乾燥し、表題化合物 50 mg を得た。APCI-
MS M/Z: 482/484 [M+H]⁺。

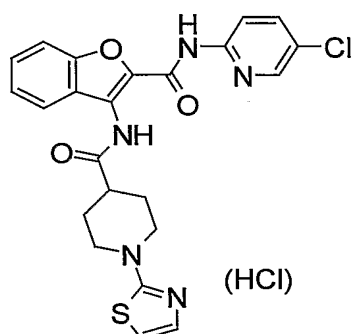
実施例 370-372

対応原料化合物を実施例 369 と同様の方法で処理することにより、以下の化
合物を得た。

			
実施例番号	-R ²	-AY	物理恒数等
370	-H		APCI-MS M/Z: 496/498 [M+H] ⁺
371	-H		APCI-MS M/Z: 468/470 [M+H] ⁺

372	-H		APCI-MS M/Z: 496/498 [M+H] ⁺
-----	----	--	--

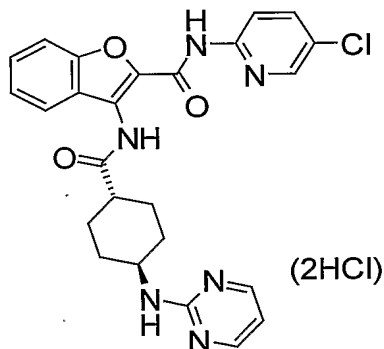
実施例 373: 3-[[1-(2-チアゾリル)ピペリジン-4-イル]カルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド・塩酸塩



実施例 228 で得られる 3-[(ピペリジン-4-イル)カルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 100 mg を 2-ブタノール 5 ml に懸濁し、2-ブロモチアゾール 113 μ l および N,N-ジイソプロピルエチルアミン 131 μ l を加え、24 時間加熱還流した。反応液に 2-ブロモチアゾール 57 μ l および N,N-ジメチルアセトアミド 2 ml を加え、さらに 24 時間加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1 に続き、酢酸エチル)にて精製し、3-[[1-(2-チアゾリル)ピペリジン-4-イル]カルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 38 mg を得た。続いて、本品を塩化水素-ジオキサンで処理し、表題化合物 25 mg を得た。APCI-MS M/Z: 482/484 [M+H]⁺。

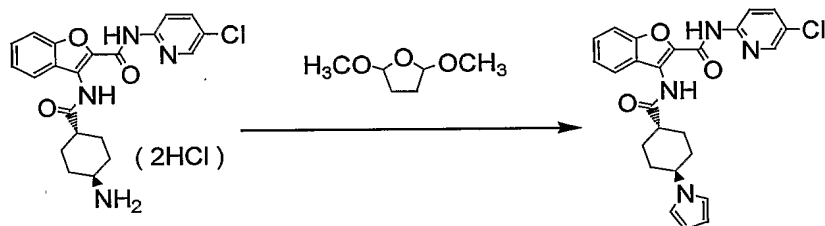
実施例 374: トランス-3-[4-((ピリミジン-2-イル)-アミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラ

ン-2-カルボキサミド・2塩酸塩



実施例 219 で得られる トランス-3-[4-アミノシクロヘキシルカルボニ
ルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキ
5 サミド・2塩酸塩 350 mg と 2-クロロピリミジン 99 mg を実施例 373 と
同様の方法で処理することにより、表題化合物 65 mg を得た。APCI-MS
M/Z: 491/493 [M+H]⁺。

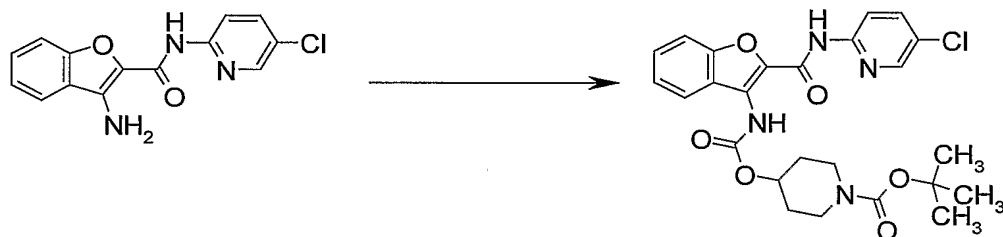
実施例 375: トランス-3-[4-(ピロール-1-イル)シクロヘキシルカル
ボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カル
10 ボキサミド



実施例 219 で得られる トランス-3-(4-アミノシクロヘキシルカルボニ
ルアミノ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキ
15 サミド・2塩酸塩 200 mg、テトラヒドロ-2,5-ジメトキシフラン 53 μl、
酢酸ナトリウム 68 mg を酢酸 3 ml 中 80℃ で 2 時間攪拌した。テトラヒドロ
-2,5-ジメトキシフラン 26 μl を加え、更に 80℃ で 2 時間攪拌した。冷却
後、反応液を氷水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナト
リウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留
去した。得られる残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:

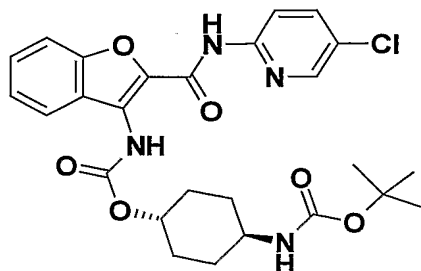
酢酸エチル/ヘキサン=1/5から酢酸エチル/ヘキサン=1/3)にて精製し、表題化合物96mgを得た。APCI-MS M/Z: 463/465 [M+H]⁺。

実施例 376: 3-[(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)オキシカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド



4-ヒドロキシ-1-ピペリジんカルボン酸 t-ブチル 175 mg およびトリ
ホスゲン 90 mg をジクロロメタン 5 ml に溶解し、氷冷攪拌下、ピリジン 77
μl を加えた。反応液を室温にて 3 時間攪拌した後、再び氷冷した。参考例 74
で得られる 3-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-
カルボキサミド 250 mg を加え、数分間攪拌し、さらに、ピリジン 105 μl
を加えた後、室温にて 3 時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、クロロホルムで抽
出した。有機層を 5%クエン酸水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液およ
び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。
得られる残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: n-ヘキ
サン/酢酸エチル=10/1 に続き、5/1)にて精製し、表題化合物 406 mg を
得た。APCI-MS M/Z: 515/517 [M+H]⁺。

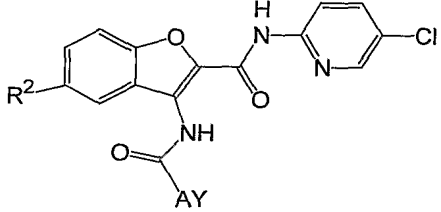
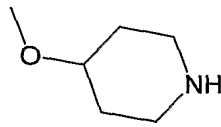
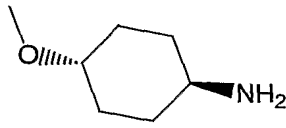
実施例 377: トランス-3-[4-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルオキシカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド



参考例 74 で得られる 3-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 500mg と トランス-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバミン酸 t-ブチル 375mg を 実施例 376 と 同様の 方法 で 処理 すること により、表題化合物 680mg を得た。APCI-MS M/Z: 529/531 [M+H]⁺。

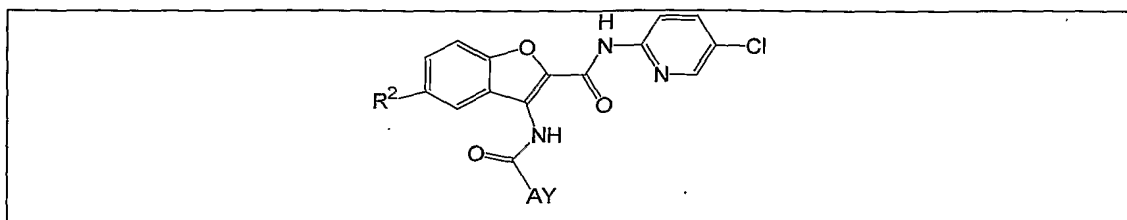
実施例 378-379

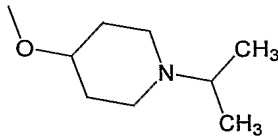
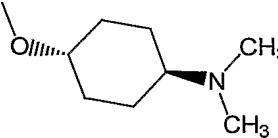
実施例 376 あるいは 実施例 377 で得られる化合物を 実施例 220 と 同様の 方法 で 処理 すること により、塩酸塩として以下の化合物を得た。

			
実施例番号	-R ²	-AY	物理恒数等
378	-H		APCI-MS M/Z: 415/417 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
379	-H		APCI-MS M/Z: 429/431 [M+H] ⁺ 2塩酸塩

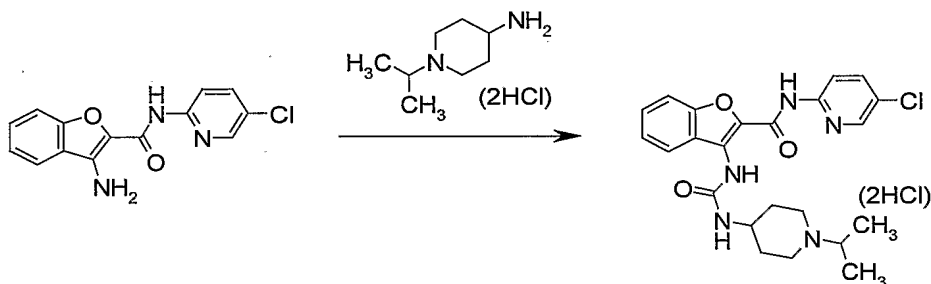
実施例 380-381

実施例 378 あるいは 実施例 379 で得られる化合物を 実施例 345 と 同様の 方法 で 処理 すること によりフリー体、あるいはさらに塩化水素処理することにより塩酸塩として、以下の化合物を得た。



実施例番号	-R ²	-AY	物理恒数等
380	-H		APCI-MS M/Z: 457/459 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
381	-H		APCI-MS M/Z: 457/459 [M+H] ⁺ 2塩酸塩

実施例 382: 3-[3-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)ウレイド]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド・2塩酸塩



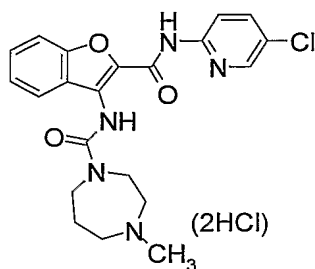
(1) 参考例 130 で得られる 1-イソプロピルピペリジン-4-カルボン酸・塩酸塩 3.00 g をトルエン 180 ml に懸濁し、トリエチルアミン 5.0 ml およびジフェニルリン酸アジド 4.0 ml を加え、100℃で2時間加熱した。放冷後、反応液に室温にてベンジルアルコール 4.5 ml を加え、4時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮後、得られる残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: n-ヘキサン/ジエチルエーテル=2/1 に続き、n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1)にて精製し、(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)カルバミン酸ベンジルを含む粗体 6.32 g を得た。APCI-MS M/Z: 277 [M+H]⁺。

(2) 実施例 382(1) で得られる (1-イソプロピルピペリジン-4-イル)カルバミン酸ベンジルを含む粗体 6.32 g をエタノール 100 ml に溶解し、10%パラジウム-炭素 600 mg を加え、常圧水素雰囲気下、一晚攪拌した。不

溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮後、トルエン共沸した。得られる残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル= 1/1に続き、クロロホルム/メタノール= 20/1、さらに10/1)にて精製し、4-アミノ-1-イソプロピルピペリジン1.90 gを得た。得られる4-アミノ-1-イソプロピルピペリジンを4規定塩化水素-ジオキサンで処理し、4-アミノ-1-イソプロピルピペリジン・2塩酸塩を得た。APCI-MS M/Z: 143 [M+H]⁺。

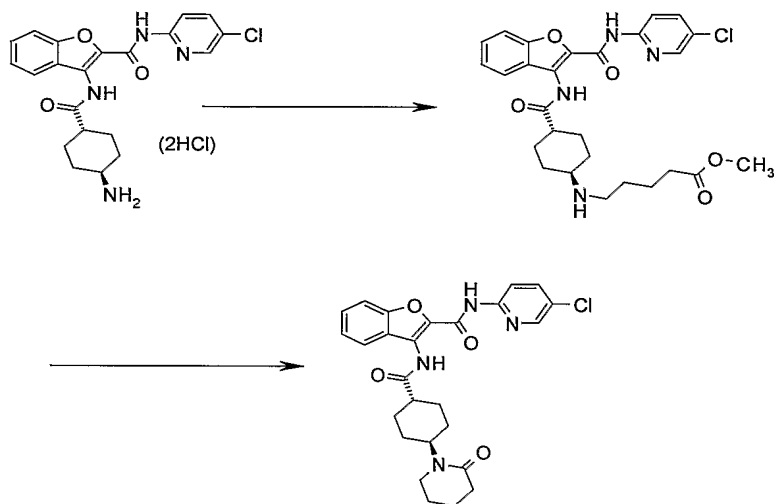
(3)実施例382(2)で得られる4-アミノ-1-イソプロピルピペリジン・2塩酸塩112 mgおよびトリホスゲン54 mgをジクロロメタン3 mlに懸濁し、氷冷攪拌下、ピリジン253 μ lを加えた。反応液を室温にて3時間攪拌した後、参考例74で得られる3-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド150 mgを加え、室温にて12時間攪拌し、さらに15時間加熱還流した。反応液に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル= 4/1に続き、2/1)にて精製し、3-[3-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)ウレイド]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド112 mgを得た。続いて、本品を4規定塩化水素-酢酸エチル2 mlにて処理し、表題化合物114 mgを得た。APCI-MS M/Z: 456/458 [M+H]⁺。

実施例383: トランス-3-(4-メチルホモピペラジン-1-イルカルボニルアミノ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド・2塩酸塩



参考例 74 で得られる 3-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 200 mg と 1-メチルホモピペラジン 86 μ l を実施例 382(3)と同様の方法で処理することにより表題化合物 110 mg を得た。APCI-MS M/Z: 428/430 [M+H]⁺。

5 実施例 384: トランス-3-[4-(2-オキソ-ピペリジン-1-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド

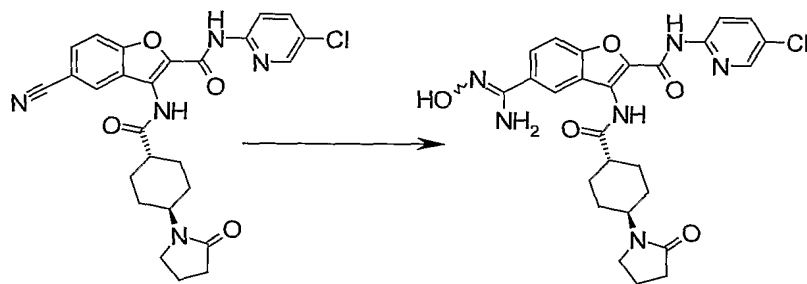


(1) 実施例 219 で得られる トランス-3-(4-アミノシクロヘキシルカルボニルアミノ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド・2 塩酸塩 300 mg を N,N-ジメチルアセトアミド 5 ml に懸濁し、5-ブロモ吉草酸メチル 106 μ l、N,N-ジイソプロピルエチルアミン 537 μ l、およびヨウ化ナトリウム 111 mg を加え、100℃にて 24 時間攪拌した。5-ブロモ吉草酸メチル 106 μ l、N,N-ジイソプロピルエチルアミン 537 μ l、およびヨウ化ナトリウム 111 mg を追加後、100℃にて 12 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1 に続き、酢酸エチル)にて精製し、トランス-3-[4-(4-メトキシカルボニルブチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 101 mg

gを得た。APCI-MS M/Z: 527/529 [M+H]⁺。

(2)(1)で得られるトランス-3-[4-(4-メトキシカルボニルブチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 95 mg をテトラヒドロフラン 3 ml に溶解し、
 5 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 216 μ l を加え、室温にて4時間攪拌後、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 684 μ l を追加し、さらに2日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮乾固し、得られる残渣にN,N-ジメチルホルムアミド 3 ml、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 73 mg、および塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 104 mg を加え、室温にて1日間攪拌後、
 10 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 73 mg、および塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 104 mg を追加し、さらに1日間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル)にて精製し、表題化合物 40 mg を得た。APCI-MS M/Z: 495/497 [M+H]⁺。

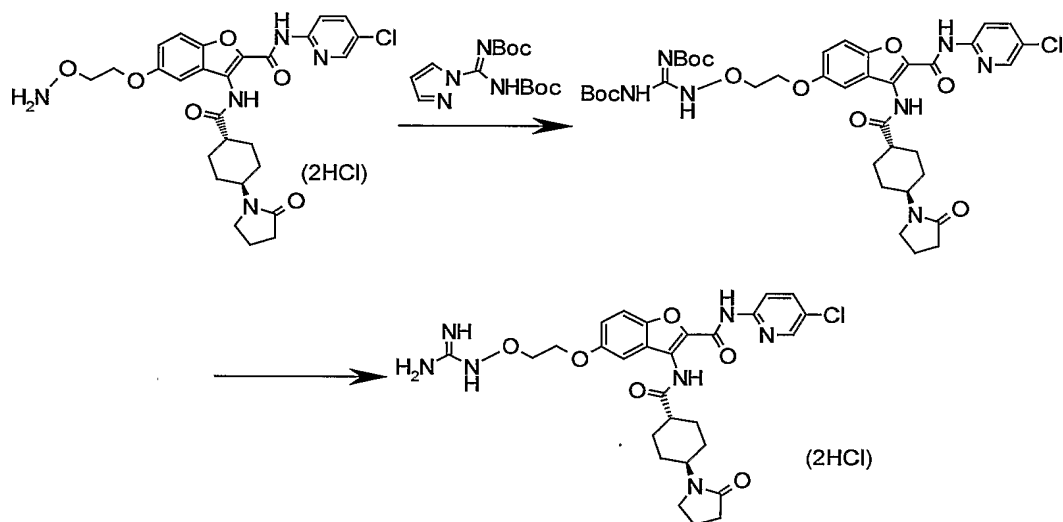
実施例 385: トランス-5-(N²-ヒドロキシ)アミジノ-3-[4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド



実施例 6 で得られるトランス-5-シアノ-3-[4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 107 mg をジメチルスルホキシド 2 ml に懸濁し、塩化ヒドロキシルアンモニウム 36 mg および 28% ナトリウムメトキシド-メタノール溶液 100 μ l を加えた後、50℃で2時間、さら

に 80℃で2時間加熱した。反応液を氷水に注ぎ、析出物を濾取後、リサイクル HPLCにて精製し、表題化合物 25mg (APCI-MS M/Z: 539/541 [M+H]⁺)、ならびにトランス-5-アミノカルボニル-3-[4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 18mg (APCI-MS M/Z: 524/526 [M+H]⁺)を得た。

実施例 386: トランス-5-[2-(グアニジノオキシ)エトキシ]-3-[4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド・2塩酸塩

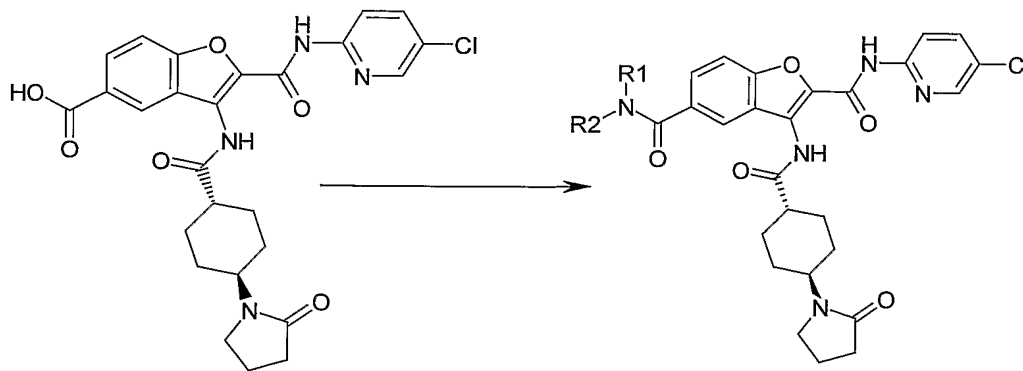


(1) 実施例 183 で得られるトランス-5-(2-アミノオキシエトキシ)-3-[4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド・2塩酸塩 90mg を N,N-ジメチルホルムアミド 3ml に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン 38μl および N,N'-ビス(t-ブトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン 57mg を加え、室温にて1日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣に水を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1 に続き、酢酸エチル)にて精製し、トランス-5-{2-[N,N'-ビス(t-

ブトキシカルボニル)グアニジノオキシ]エトキシ}-3-[4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 82 mg を得た。ESI-MS M/Z: 820/822 [M+Na]⁺, 798/800 [M+H]⁺。

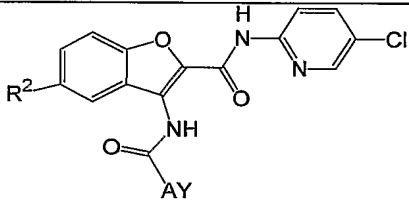
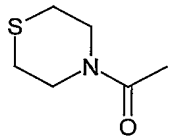
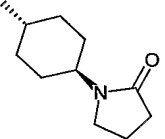
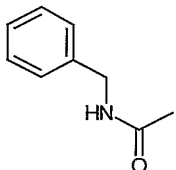
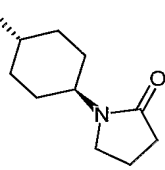
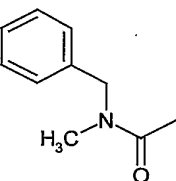
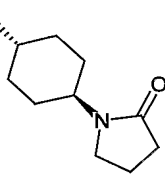
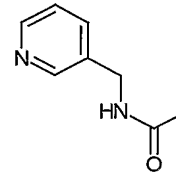
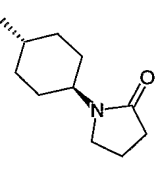
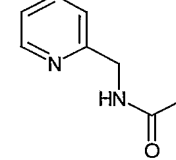
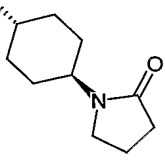
(2)(1)で得られるトランス-5-{2-[N,N'-ビス(t-ブトキシカルボニル)グアニジノオキシ]エトキシ}-3-[4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 73 mg にトリフルオロ酢酸 2 ml を加え、室温にて 12 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を飽和炭酸カリウム水溶液で中和後、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去後、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルムに続き、クロロホルム/メタノール=97/3)にて精製し、トランス-5-[2-(グアニジノオキシ)エトキシ]-3-[4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 15 mg を得た。続いて、本品 15 mg をメタノール 0.5 ml に懸濁後、4 規定塩化水素-ジオキサン 25 μ l を加えた。ジエチルエーテルを注ぎ、析出物をジエチルエーテルにて洗浄後、乾燥し、表題化合物 17 mg を得た。ESI-MS M/Z: 598/600 [M+H]⁺

実施例 387-391

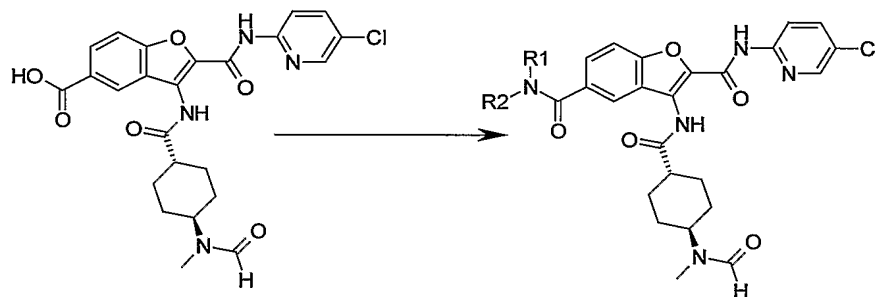


実施例 77 で得られるトランス-5-カルボキシ-3-[4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリ

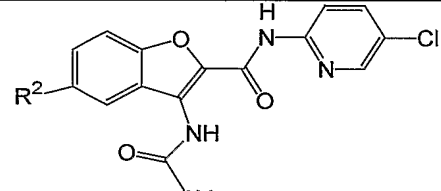
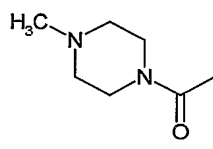
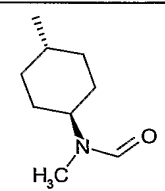
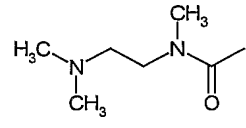
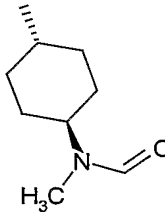
ジネー 2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミドと対応原料化合物を実施例 87と同様の方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

			
実施例番号	-R ²	-AY	物理恒数等
387			APCI-MS M/Z:610/612 [M+H] ⁺
388			APCI-MS M/Z:614/616 [M+H] ⁺
389			APCI-MS M/Z:628/630 [M+H] ⁺
390			APCI-MS M/Z:615/617 [M+H] ⁺
391			APCI-MS M/Z:615/617 [M+H] ⁺

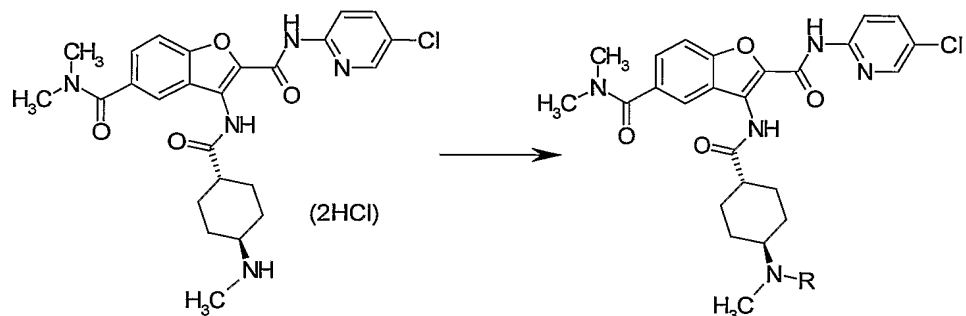
実施例 392-393



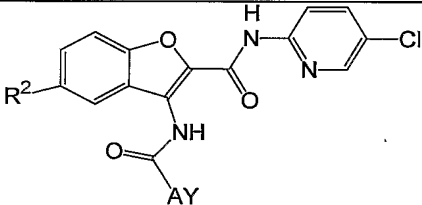
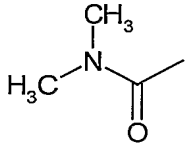
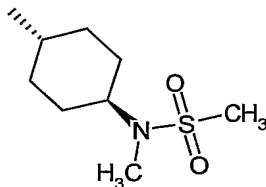
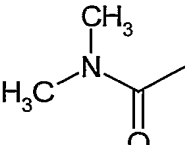
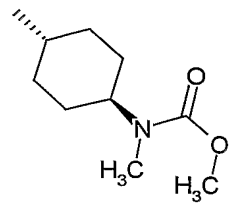
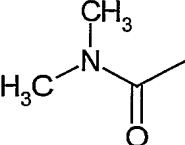
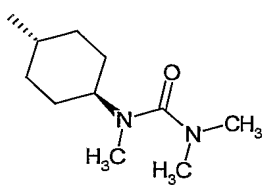
5 実施例 258 で得られるトランス-5-カルボキシ-3-[4-(N-ホルミル-N-メチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミドとアミノ化合物を実施例 261 と同様の方法で処理することによりフリー体、あるいはさらに塩化水素処理することにより塩酸塩として、以下の化合物を得た。

			
実施例番号	-R ²	-AY	物理恒数等
392			APCI-MS M/Z: 581/583 [M+H] ⁺ 塩酸塩
393			APCI-MS M/Z: 583/585 [M+H] ⁺ 塩酸塩

実施例 394-399

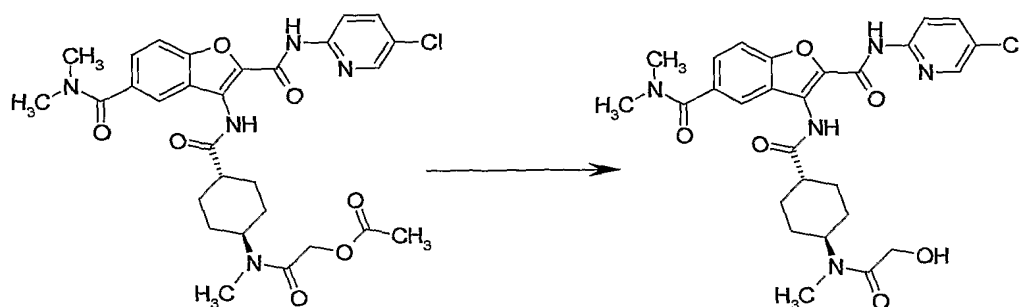


5 実施例 343 で得られるトランス-5-ジメチルアミノカルボニル-3-[4-(メチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド・2 塩酸塩と酸クロリド化合物を実施例 239 と同様の方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

			
実施例番号	-R ²	-AY	物理恒数等
394			APCI-MS M/Z: 576/578 [M+H] ⁺
395			APCI-MS M/Z: 556/558 [M+H] ⁺
396			APCI-MS M/Z: 569/571 [M+H] ⁺

397			APCI-MS M/Z: 570/572 [M+H] ⁺
398			APCI-MS M/Z: 598/600 [M+H] ⁺
399			APCI-MS M/Z: 602/604 [M+H] ⁺

実施例 400: トランス-5-ジメチルアミノカルボニル-3-[4-(N-ヒドロキシアセチル-N-メチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド



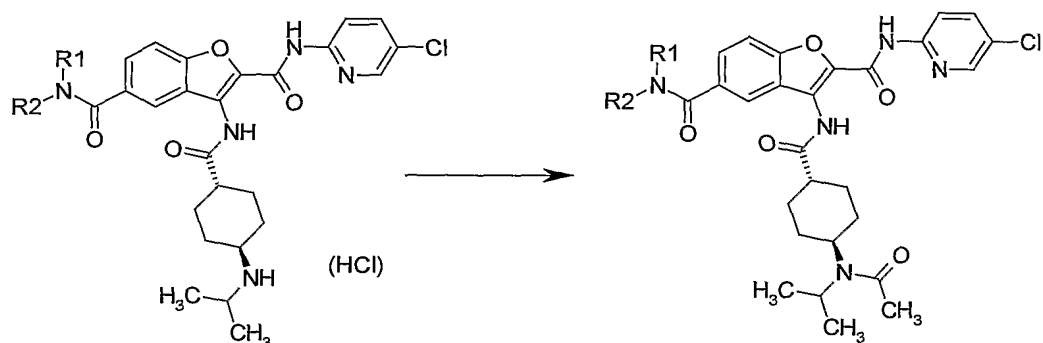
5

実施例 398 で得られる トランス-3-[4-(N-アセトキシアセチル-N-メチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-5-ジメチルアミノカルボニル-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 91 mg をテトラヒドロフラン-メタノール(2:3) 5 ml に溶解し、室温にて 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 300 μ l を加え 4 時間攪拌した。反応液に希塩酸を注ぎ酸性とした後、クロロホルムで希釈し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られる残渣をリサイクル HPLC にて精製し、表題化合物 4

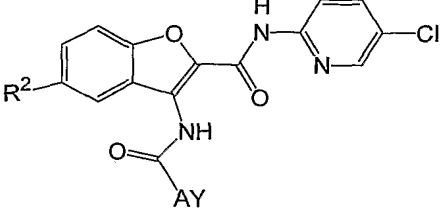
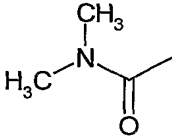
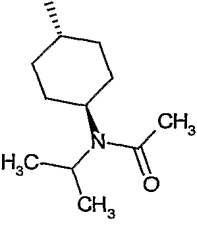
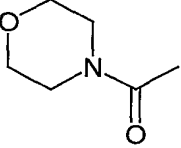
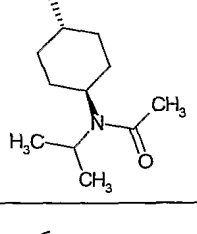
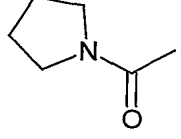
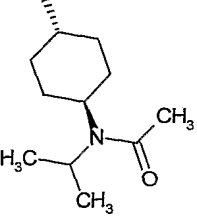
10

4 mg を得た。APCI-MS $M/Z: 556/558 [M+H]^+$ 。

実施例 401-403



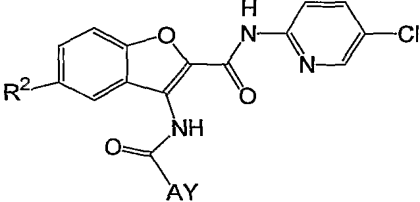
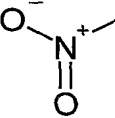
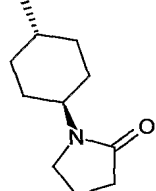
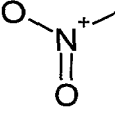
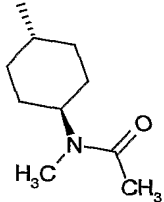
実施例 345、347、あるいは348で得られる化合物と塩化アセチルを
 5 実施例 334 と同様の方法でそれぞれ処理することにより、以下の化合物を得た。

			
実施例番号	-R ²	-AY	物理恒数等
401			APCI-MS M/Z: 568/570 [M+H] ⁺
402			APCI-MS M/Z: 610/612 [M+H] ⁺
403			APCI-MS M/Z: 594/596 [M+H] ⁺

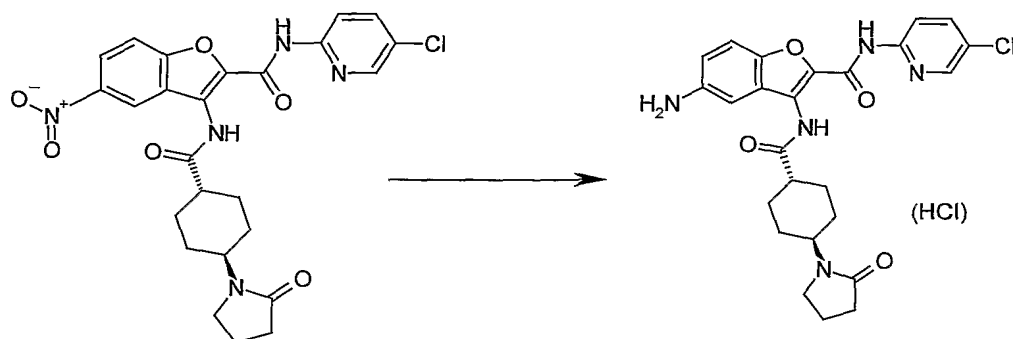
実施例 404-405

参考例 86 で得られる 3-アミノ-5-ニトロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミドとカルボン酸を実施例 1、あるいは実施例 2 と同様の方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

5

			
実施例番号	-R ²	-AY	物理恒数等
404			APCI-MS M/Z: 526/528 [M+H] ⁺
405			APCI-MS M/Z: 514/516 [M+H] ⁺

実施例 406: トランス-5-アミノ-3-[4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド・塩酸塩

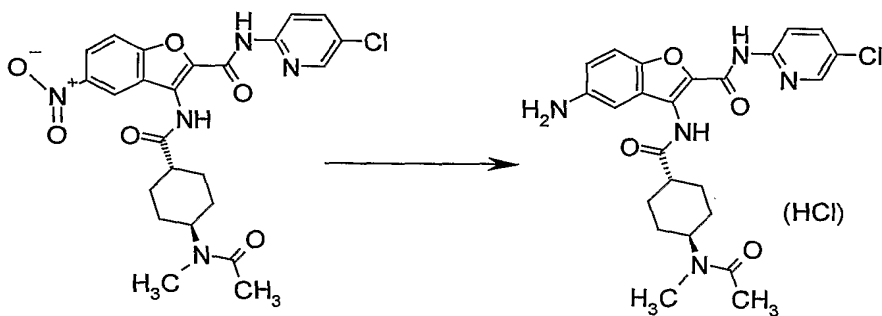


10

実施例 404 で得られる トランス-5-ニトロ-3-[4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジ

ン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド2.50gをエタノール-テトラヒドロフラン(1:1)400mlに懸濁し、ラネーニッケルを加え、常圧水素雰囲気下、室温にて12時間攪拌した。得られる黄色懸濁液にクロロホルム200mlを注ぎ室温にて0.5時間攪拌後、不溶物をセライトで濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルムからクロロホルム/メタノール=4/1)にて精製後、酢酸エチル-ジエチルエーテルに懸濁し、析出物を濾取した。ジエチルエーテルで洗浄後、乾燥し、トランス-5-アミノ-3-[4-(2-オキシ-ピロリジン-1-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド1.94gを得た。本品150mgをメタノールに懸濁後、4規定塩化水素-ジオキサンにて処理し、表題化合物158mgを得た。APCI-MS M/Z:496/498[M+H]⁺。

実施例407:トランス-3-[4-(N-アセチル-N-メチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-5-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド・塩酸塩

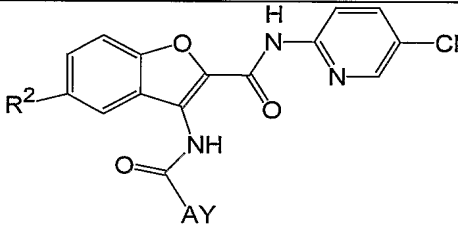
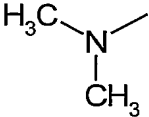
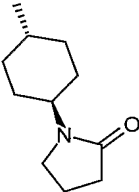
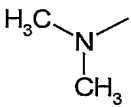
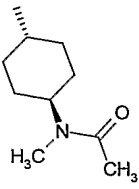


実施例405で得られるトランス-3-[4-(N-アセチル-N-メチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-5-ニトロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド2.27gを実施例406と同様な方法で処理することにより、トランス-3-[4-(N-アセチル-N-メチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-5-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド1.62gを得た。得られるフリー体150mgをメタノールに懸濁後、4規定塩化水素-ジオキサンにて処理し、表題化合物158mgを得た。APCI-MS M/Z:484/486[M

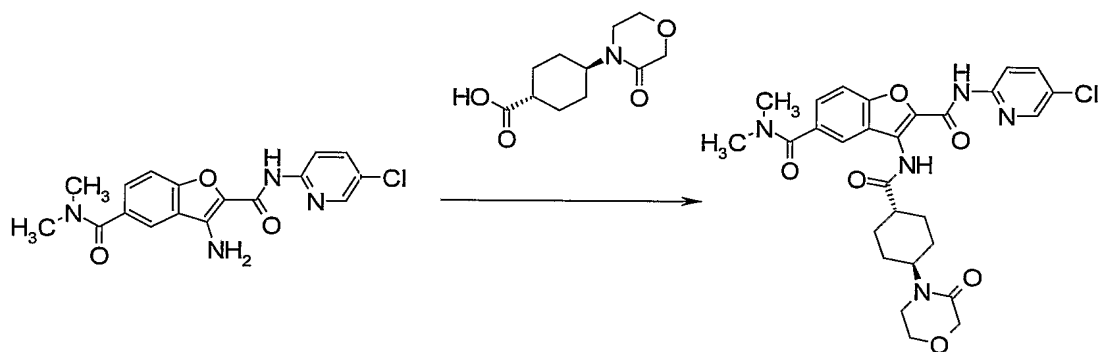
+H]⁺。

実施例 408-409

実施例 406 で得られるトランス-5-アミノ-3-[4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド・塩酸塩、あるいは実施例 407 で得られるトランス-3-[4-(N-アセチル-N-メチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-5-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド・塩酸塩を実施例 198 と同様な方法で処理することによりフリー体、あるいはさらに塩化水素処理することにより塩酸塩として、以下の化合物を得た。

			
実施例番号	-R ²	-AY	物理恒数等
408			APCI-MS M/Z: 524/526 [M+H] ⁺ 2塩酸塩
409			APCI-MS M/Z: 512/514 [M+H] ⁺ 2塩酸塩

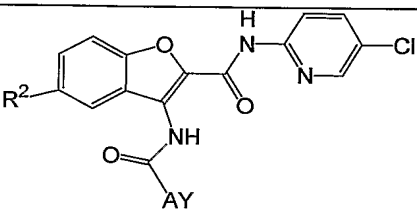
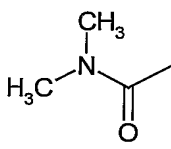
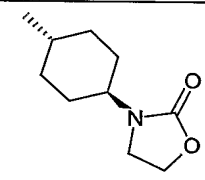
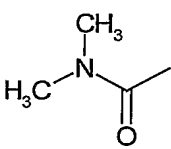
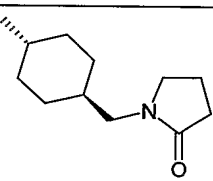
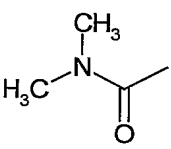
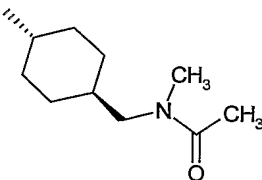
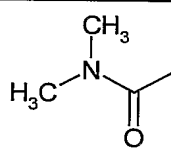
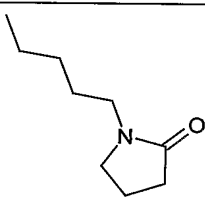
実施例 410: トランス-5-ジメチルアミノカルボニル-3-[4-(3-オキソ-モルホリン-4-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド

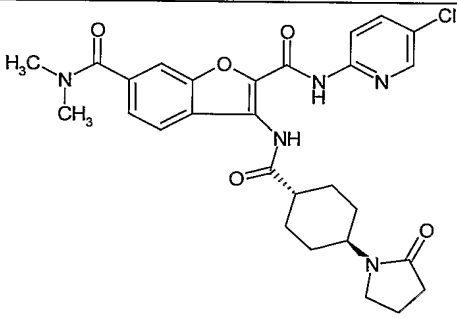


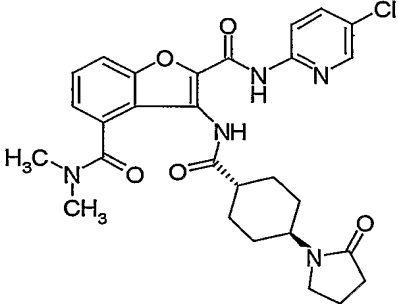
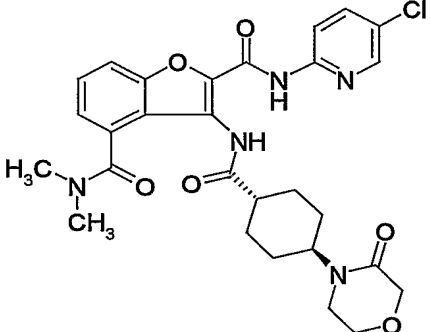
参考例 1 4 1 で得られるトランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキサンカルボン酸 8 5 m g をクロロホルム 3 m l に溶解し、塩化チオニル 3 0 μ l および N, N-ジメチルホルムアミドを一滴加え、室温にて 1 5 時間攪拌した。得られる反応液に参考例 1 5 6 で得られる 3-アミノ-5-ジメチルアミノカルボニル-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 9 6 m g およびピリジン 2 m l を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル= 2 / 1 に続き、酢酸エチル)にて精製後、さらにリサイクル H P L C にて精製し、表題化合物 2 8 m g を得た。A P C I - M S M / Z : 5 6 8 / 5 7 0 [M + H]⁺。

実施例 4 1 1 - 4 1 7

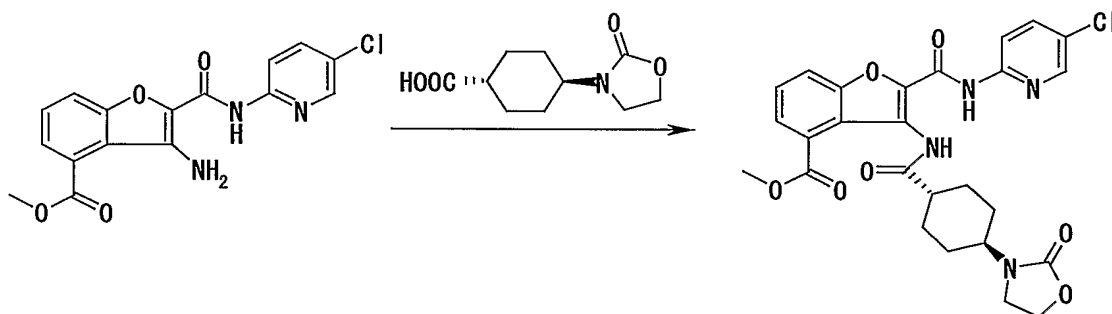
参考例 1 5 6 - 1 5 8 で得られるアミノ化合物と対応カルボン酸を実施例 4 1 0 と同様の方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

			
実施例番号	-R ²	-AY	物理恒数等
411			APCI-MS M/Z: 554/556 [M+H] ⁺
412			APCI-MS M/Z: 566/568 [M+H] ⁺
413			APCI-MS M/Z: 554/556 [M+H] ⁺
414			APCI-MS M/Z: 526/528 [M+H] ⁺

実施例番号	構造式	物理恒数等
415		APCI-MS M/Z: 552/554 [M+H] ⁺

416		APCI-MS $M/Z: 552/554 [M+H]^+$
417		ESI-MS $M/Z: 568/570 [M+H]^+$

実施例 418: トランス-4-メトキシカルボニル-3-[4-(2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド



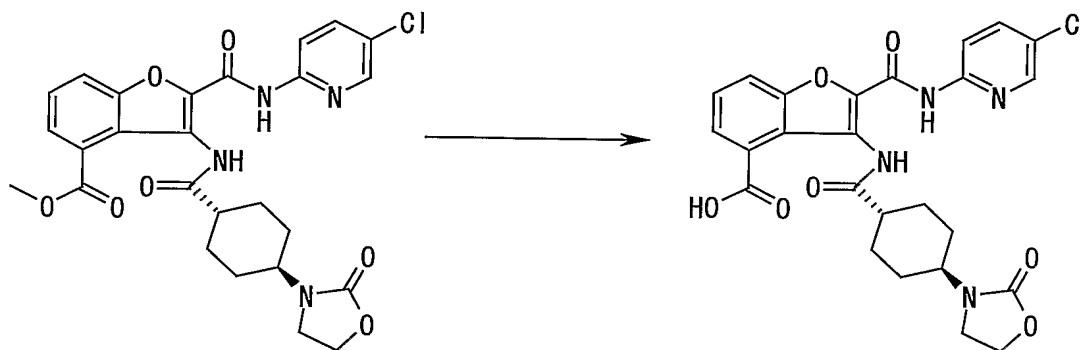
5

参考例 152 で得られる 3-アミノ-4-メトキシカルボニル-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 351 mg と、参考例 142 で得られる トランス-4-(2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)シクロヘキサンカルボン酸 432 mg とを用いて、実施例 1 と同様の方法で処理することにより表題化合物 129 mg を得た。APCI-MS $M/Z: 541/543 [M+H]^+$ 。

10

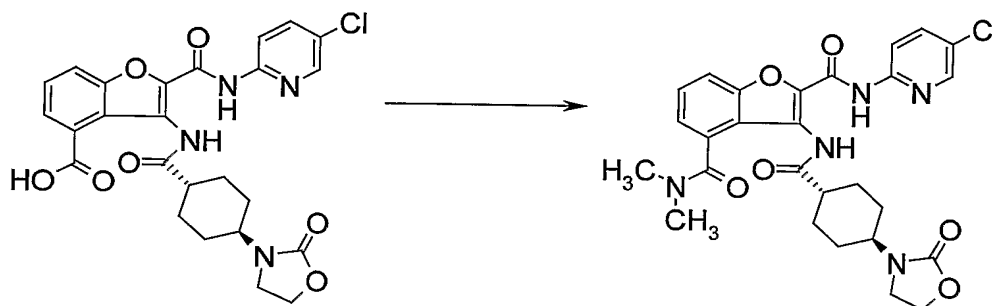
実施例 419: トランス-4-カルボキシ-3-[4-(2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジ

ン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド



実施例 418 で得られる トランス-4-メトキシカルボニル-3-[4-(2-
オキソ-オキサゾリジン-3-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-
5 (5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 107 mg
を 実施例 77 と同様の 方法 で 処理 すること により 表 題 化 合 物 80.4 mg を 得 た。
ESI-MS M/Z: 525/527 [M-H]⁻。

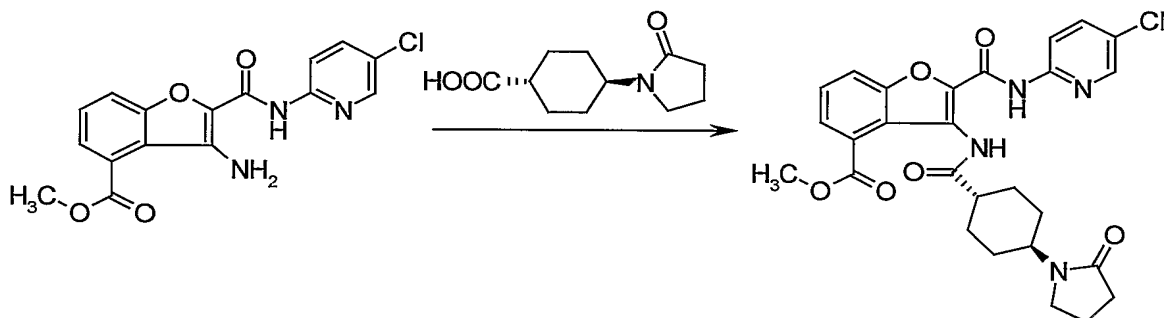
実施例 420: トランス-4-ジメチルアミノカルボニル-3-[4-(2-オ
キソ-オキサゾリジン-3-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5
10 -クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド



実施例 419 で得られる トランス-4-カルボキシ-3-[4-(2-オキソ-
オキサゾリジン-3-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロ
ロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 50 mg を 実施例 8
15 7 と同様の 方法 で 処理 すること により 表 題 化 合 物 36.4 mg を 得 た。APCI
-MS M/Z: 554/556 [M+H]⁺。

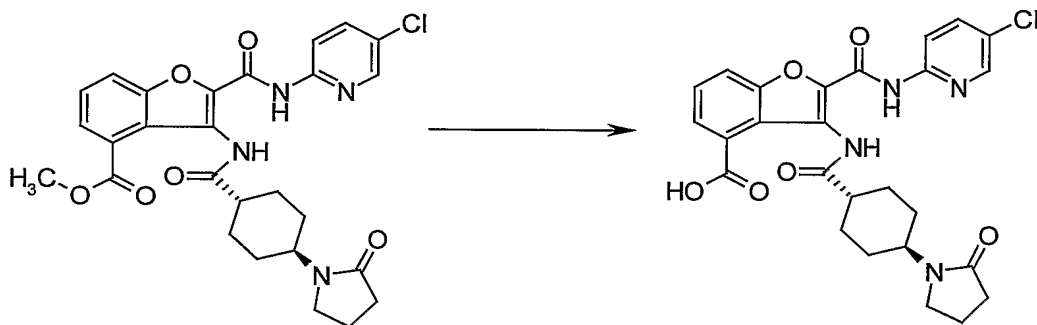
実施例 421: トランス-4-メトキシカルボニル-3-[4-(2-オキソ-
ピロリジン-1-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピ

リジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド



参考例 1 5 2 で得られる 3-アミノ-4-メトキシカルボニル-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 2.33 g と、参考例 1 4 2 で得られる トランス-4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボン酸 2.06 g とを用いて、実施例 1 と同様の方法で処理することにより表題化合物 1.90 g を得た。APCI-MS M/Z: 539/541 [M+H]⁺。

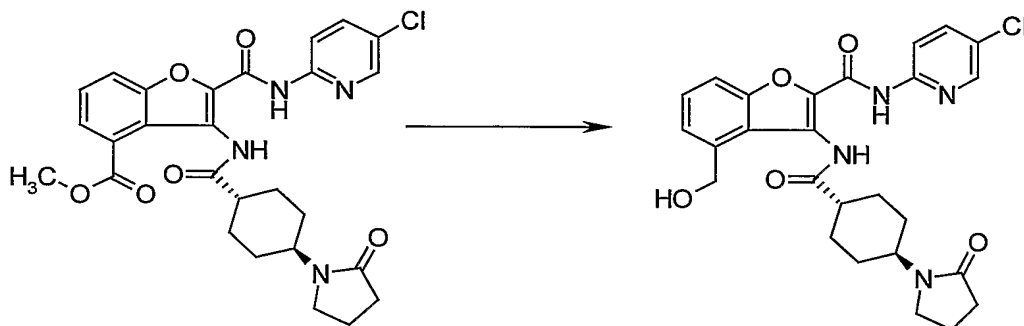
実施例 4 2 2: トランス-4-カルボキシ-3-[4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド



実施例 4 2 1 で得られるトランス-4-メトキシカルボニル-3-[4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 880 mg を実施例 7 7 と同様の方法で処理することにより表題化合物 623 mg を得た。ESI-MS M/Z: 523/525 [M-H]⁻。

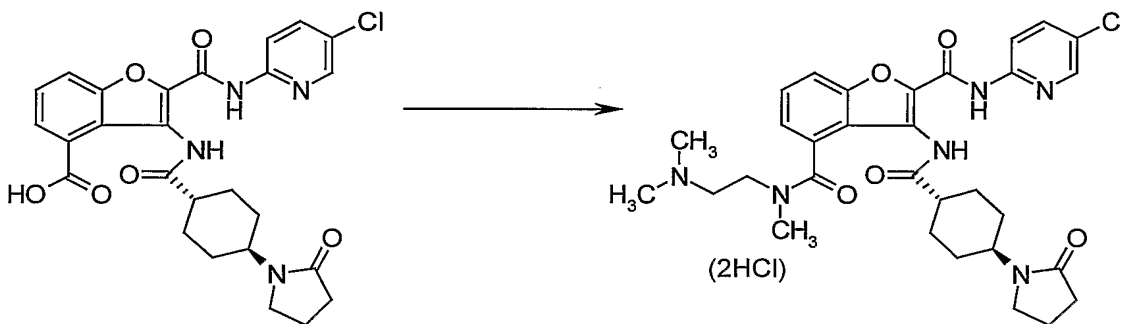
実施例 4 2 3: トランス-4-ヒドロキシメチル-3-[4-(2-オキソ- β -
ロリジンを 1-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリ

ジーン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド



実施例 4 2 1 で得られるトランス-4-メトキシカルボニル-3-[4-(2-
オキソ-ピロリジン-1-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-
クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 350 mg を実
5 施例 1 4 5 と同様の方法で処理することにより表題化合物 40.9 mg を得た。
ESI-MS M/Z: 511/513 [M+H]⁺。

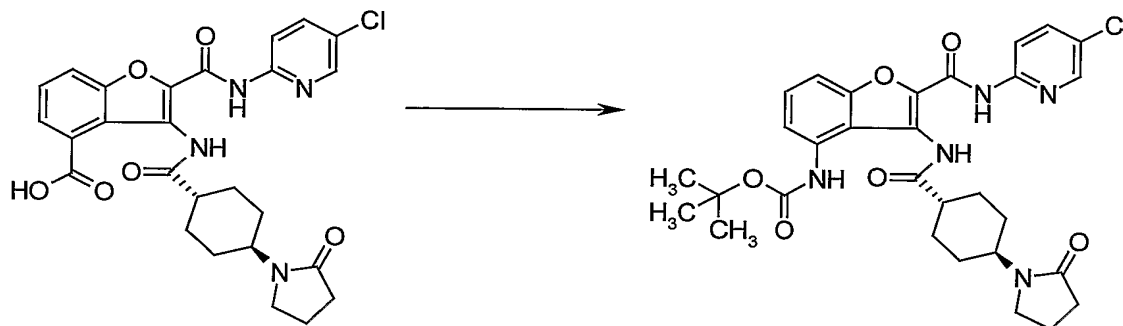
実施例 4 2 4: トランス-4-[N-(2-ジメチルアミノエチル)-N-メチ
ル]アミノカルボニル-3-[4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)シクロヘ
10 キシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン
-2-カルボキサミド・2塩酸塩



実施例 4 2 2 で得られるトランス-4-カルボキシ-3-[4-(2-オキソ-
ピロリジン-1-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピ
15 リジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 70 mg を実施例 8 7 と
同様の方法で処理することによりトランス-4-[N-(2-ジメチルアミノエチ
ル)-N-メチル]アミノカルボニル-3-[4-(2-オキソ-ピロリジン-1-
イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)
ベンゾフラン-2-カルボキサミド 40.7 mg を得た。本品をメタノールに溶

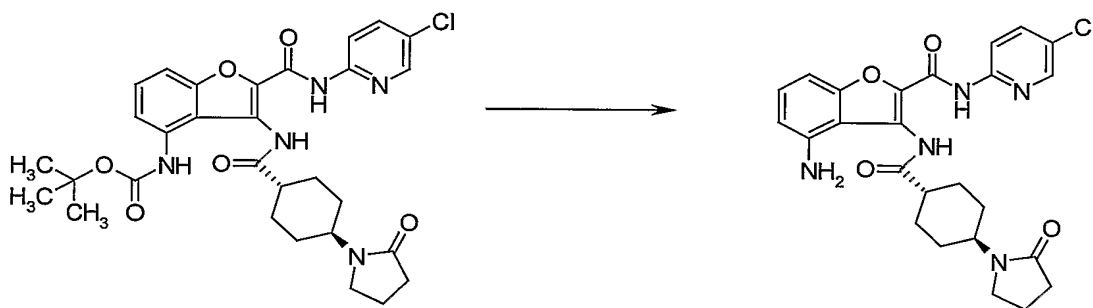
解後、4 規定塩化水素-ジオキサン溶液 $50 \mu\text{l}$ で処理し、表題化合物 35.7 mg を得た。APCI-MS $M/Z: 609/611 [M+H]^+$ 。

実施例 425: トランス-4-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-[4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド



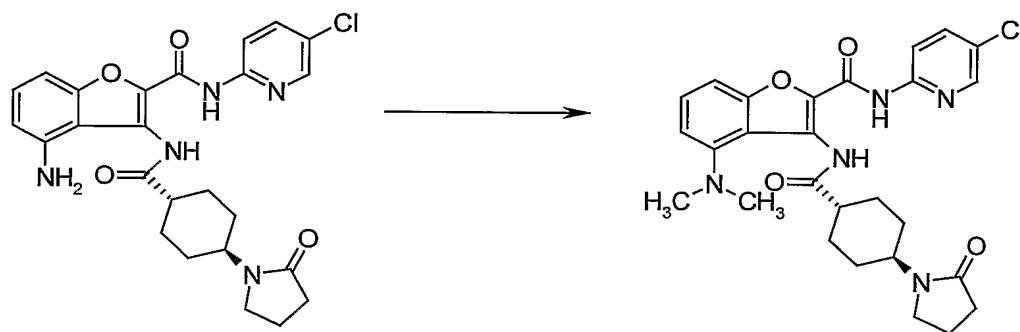
実施例 422 で得られるトランス-4-カルボキシ-3-[4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 325 mg を *t*-ブタノール 8 ml に溶解、室温にてトリエチルアミン $91 \mu\text{l}$ とジフェニルリン酸アジド $140 \mu\text{l}$ を加え、 60°C にて 1.5 時間攪拌した後、 5.5 時間加熱還流した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: クロロホルム/メタノール = $100/1$ に続き、 $10/1$)にて精製し、表題化合物 141.7 mg を得た。ESI-MS $M/Z: 596/598 [M+H]^+$ 。

実施例 426: トランス-4-アミノ-3-[4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド



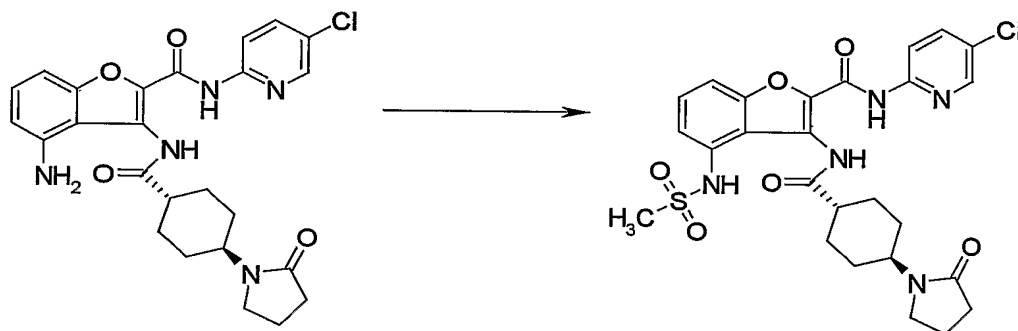
実施例 4 2 5 で得られるトランス-4-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-[4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 1 0 8 m g をトリフルオロ酢酸 2 m l に溶解し、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られる残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、得られる残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル=1/1 に続き、酢酸エチル)にて精製し表題化合物 8 5 . 4 m g を得た。E S I -M S M/Z:496/498 [M+H]⁺。

実施例 4 2 7: トランス-4-ジメチルアミノ-3-[4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド



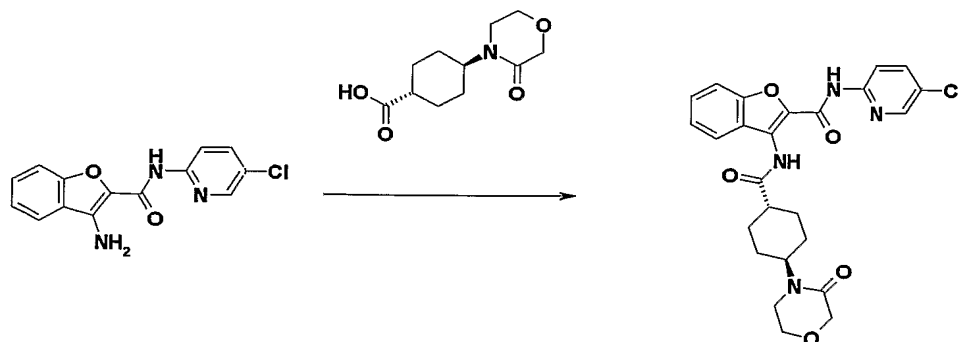
実施例 4 2 6 で得られるトランス-4-アミノ-3-[4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 4 1 . 7 m g を実施例 1 9 8 と同様の方法で処理することにより表題化合物 8 . 0 m g を得た。A P C I -M S M/Z:524/526 [M+H]⁺。

実施例 428: トランス-4-メタンスルホニルアミノ-3-[4-(2-オキソ-
 ソーピロリジン-1-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロ
 ロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド



- 5 実施例 426 で得られる トランス-4-アミノ-3-[4-(2-オキソ-ピロ
 リジン-1-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジ
 ン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 27 mg をピリジン 2 ml に
 溶解し、氷冷下塩化メタンスルホニル 7 μ l を加えた。室温にて一晩攪拌した後、
 10 ピリジン 3 ml と塩化メタンスルホニル 500 μ l を氷冷下追加し、室温にて 6
 時間した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、溶媒を減圧下留去した。
 得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルムに
 続き、クロロホルム/メタノール=9/1)にて精製し、表題化合物 21.2 mg を
 得た。APCI-MS M/Z: 574/576 [M+H]⁺。

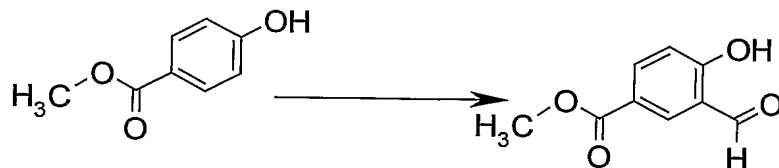
- 15 実施例 429: トランス-3-[4-(3-オキソ-モルホリン-4-イル)
 シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベ
 ンゾフラン-2-カルボキサミド



参考例 74 で得られる 3-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベ
 ンゾフラン-2-カルボキサミド 66 mg と、参考例 141 で得られるトランス

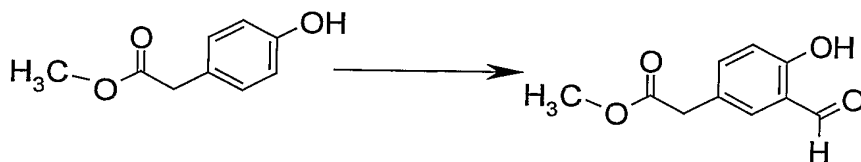
－４－（３－オキゾーモルホリン－１－イル）シクロヘキサンカルボン酸 68 mg とを用いて、実施例 410 と同様の方法で処理することにより表題化合物 74 mg を得た。APCI-MS $M/Z: 497/499 [M+H]^+$ 。

参考例 1: 3-ホルミル-4-ヒドロキシ安息香酸メチル



4-ヒドロキシ安息香酸メチル 1.52 g をトリフルオロ酢酸 20 ml に溶解し、ヘキサメチレンテトラミン 700 mg を加え、2 時間加熱環流した。反応液を減圧下濃縮し、氷水を注いだ後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣をクロロホルムに溶解後、不溶物を濾去した。濾液を減圧下濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 4/1）にて精製し、表題化合物 540 mg を得た。ESI-MS $M/Z: 179 [M-H]^-$ 。

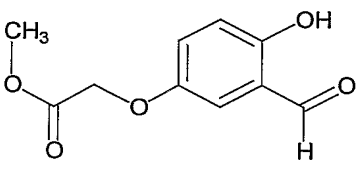
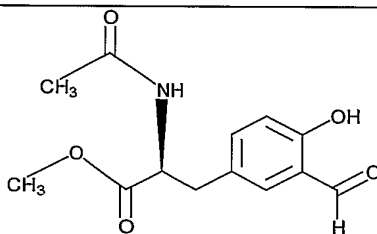
参考例 2: (3-ホルミル-4-ヒドロキシフェニル)酢酸メチル



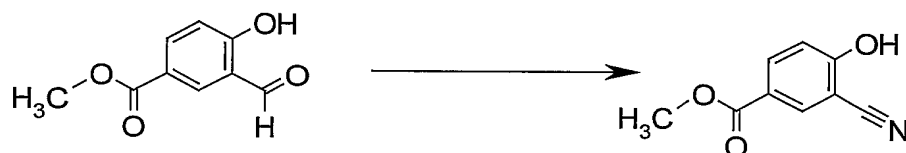
(4-ヒドロキシフェニル)酢酸メチル 1.66 g をトリフルオロ酢酸 20 ml に溶解し、ヘキサメチレンテトラミン 700 mg を加え、2 時間加熱環流した。反応液を減圧下濃縮し、氷水を注いだ後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 9/1 に続き 4/1）にて精製し、表題化合物 1.08 g を得た。ESI-MS $M/Z: 193 [M-H]^-$ 。

参考例 3-4

対応原料化合物を参考例 1、あるいは参考例 2 と同様の方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

参考例番号	構造式	物理恒数等
3		APCI-MS M/Z: 225 [M+H+MeOH-H ₂ O] ⁺
4		EI-MS M/Z: 265 [M] ⁺

参考例 5 : 3-シアノー 4-ヒドロキシ安息香酸メチル



- 5 参考例 1 で得られる 3-ホルミル 4-ヒドロキシ安息香酸メチル 28.60 g をギ酸 120 ml に溶解し、塩化ヒドロキシルアンモニウム 14.30 g を加え、15 時間加熱環流した。反応液を減圧下濃縮後、酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水にて順次洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、表題化合物 24.25 g を得た。ESI-MS M/Z: 176 [M-H]⁻。

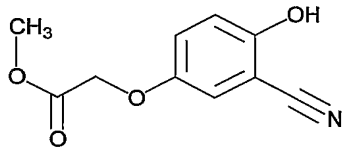
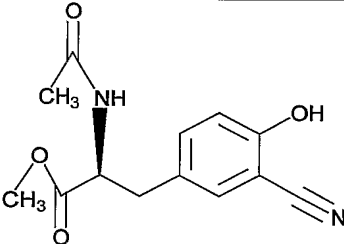
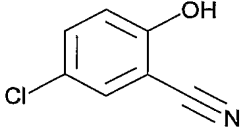
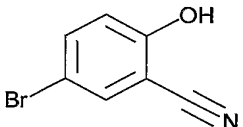
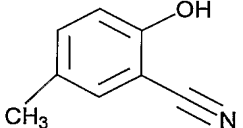
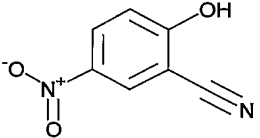
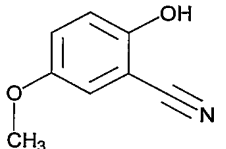
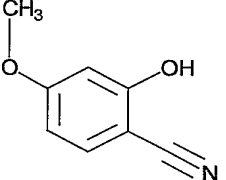
10 参考例 6 : (3-シアノー 4-ヒドロキシフェニル) 酢酸メチル

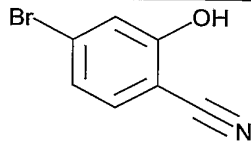
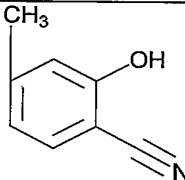
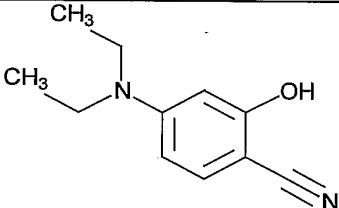
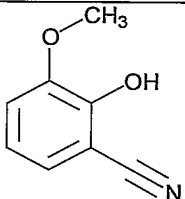
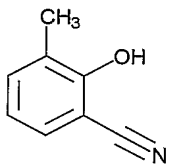


- 15 参考例 2 で得られる (3-ホルミル 4-ヒドロキシフェニル) 酢酸メチル 1.05 g をギ酸 15 ml に溶解し、塩化ヒドロキシルアンモニウム 0.49 g およびギ酸ナトリウム 0.81 g を加え、8 時間加熱環流した。反応液を減圧下濃縮後、酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水にて順次洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、表題化合物 520 mg を得た。ESI-MS M/Z: 190 [M-H]⁻。

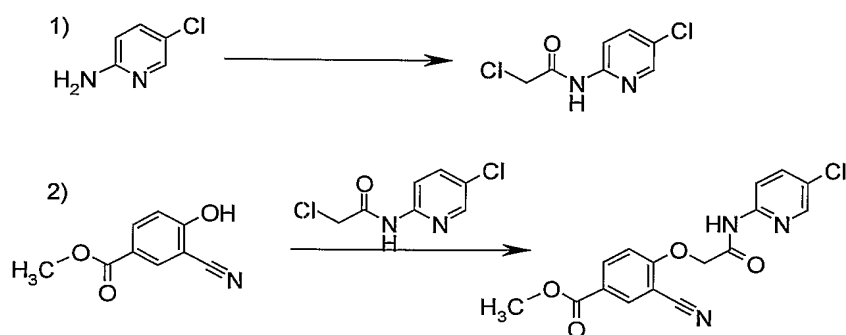
参考例 7-19

対応原料化合物を参考例 5、あるいは参考例 6 と同様の方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

参考例番号	構造式	物理恒数等
7		ESI-MS M/Z:192 [M-H] ⁻
8		APCI-MS M/Z:263 [M+H] ⁺
9		ESI-MS M/Z:152/154 [M-H] ⁻
10		ESI-MS M/Z:196/198 [M-H] ⁻
11		ESI-MS M/Z:132 [M-H] ⁻
12		ESI-MS M/Z:163 [M-H] ⁻
13		ESI-MS M/Z:148 [M-H] ⁻
14		ESI-MS M/Z:148 [M-H] ⁻

15		ESI-MS M/Z: 196/198 [M-H] ⁻
16		ESI-MS M/Z: 132 [M-H] ⁻
17		単離精製することなく、そのまま次工程に用いる。
18		ESI-MS M/Z: 148 [M-H] ⁻
19		単離精製することなく、そのまま次工程に用いる。

参考例 20: 2-(4-メトキシカルボニル-2-シアノフェノキシ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド

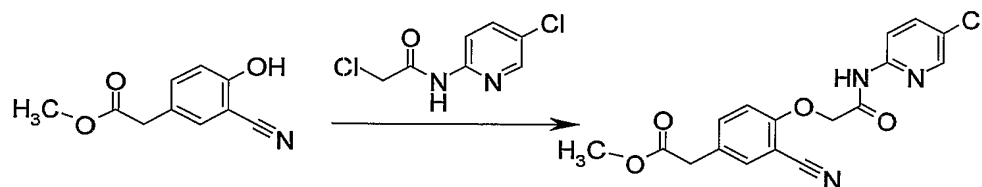


- 5 (1) 塩化クロロアセチル 95.5 ml をジクロロメタン 500 ml に溶解し、氷冷下 2-アミノ-5-クロロピリジン 128.6 g およびトリエチルアミン 169 ml のジクロロメタン 1000 ml 懸濁液を滴下した後、反応液を室温に戻し 0.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、氷水を注いだ後、酢酸エチルで

抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、活性炭で処理した。不溶物を濾去後、濾液を減圧下濃縮し、得られる残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁した。析出物を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥し、2-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド 153.4 g を得た。APCI-MS M/Z: 205/207 [M+H]⁺。

(2) 参考例 5 で得られる 3-シアノ-4-ヒドロキシ安息香酸メチル 500 mg をアセトン 25 ml に溶解し、参考例 20 (1) で得られる 2-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド 695 mg、炭酸カリウム 546 mg およびヨウ化ナトリウム 550 mg を加え、2 時間加熱環流した。放冷後、不溶物を濾去し、さらに不溶物をアセトンで数回洗浄した。濾液および洗浄液を合わせて減圧下濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: クロロホルムに続き、クロロホルム/酢酸エチル=4/1)にて精製した。得られる残渣をジエチルエーテルに懸濁した後、析出物を濾取し、表題化合物 660 mg を得た。APCI-MS M/Z: 346/348 [M+H]⁺。

参考例 21: 2-[2-シアノ-4-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド

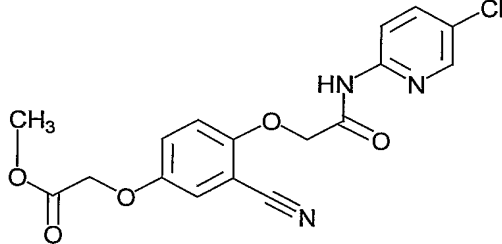
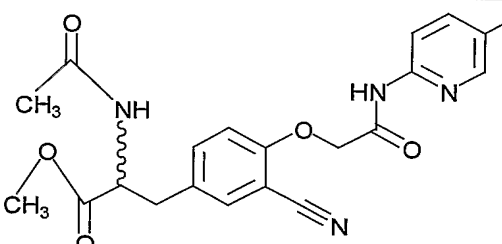


参考例 6 で得られる (3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)酢酸メチル 500 mg をアセトン 25 ml に溶解し、参考例 20 (1) で得られる 2-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド 640 mg、炭酸セシウム 1.20 g およびヨウ化ナトリウム 510 mg を加え、5 時間加熱環流した。放冷後、不溶物を濾去し、さらに不溶物をアセトンで数回洗浄した。濾液および洗浄液を合わせて減圧下濃縮後、残渣に水を注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル/クロロホルム=3/1/1)にて精製した。得られる残渣をジエチルエーテル-n-

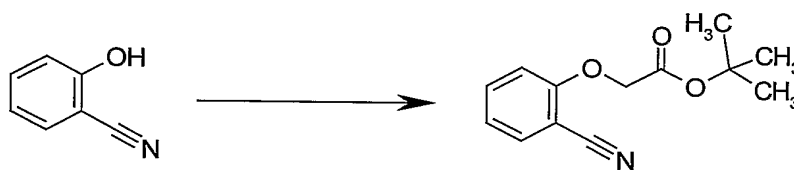
ヘキサンに懸濁した後、析出物を濾取し、表題化合物 570mg を得た。APCI-MS $M/Z: 360/362 [M+H]^+$ 。

参考例 22-23

対応原料化合物を参考例 20、あるいは参考例 21 と同様の方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

参考例番号	構造式	物理恒数等
22		APCI-MS $M/Z: 376/378 [M+H]^+$
23		APCI-MS $M/Z: 431/433 [M+H]^+$

参考例 24: (2-シアノフェノキシ)酢酸 t-ブチル



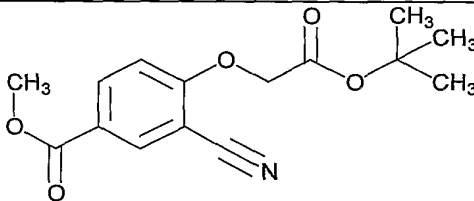
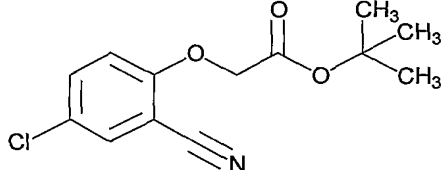
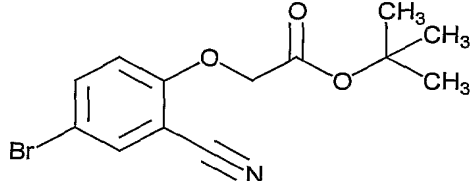
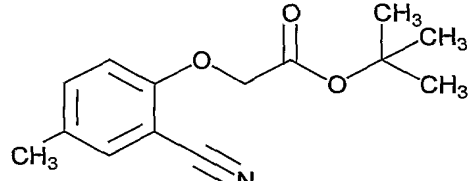
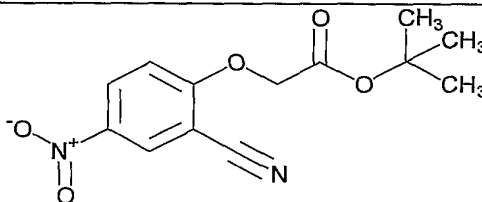
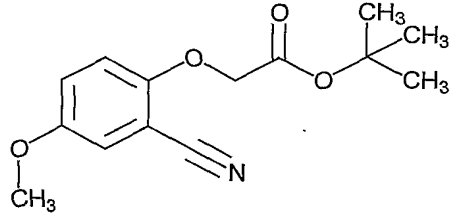
2-シアノフェノール 107.1g をアセトン 1000ml に溶解し、ブromo酢酸 t-ブチル 200.0g を加えた。さらに、炭酸カリウム 141.6g を加えた後、反応液を 2 時間加熱還流した。放冷後、不溶物を濾去し、不溶物をアセトンで数回洗浄した。濾液および洗浄液を合わせて減圧下濃縮し、ジイソプロピルエーテルにて共沸操作を行なった。得られる残渣を n-ヘキサン-ジイソプロピルエーテル (5/1) 600ml にて結晶化後、氷冷下攪拌した。析出物を濾取し、冷 n-ヘキサン-ジイソプロピルエーテル (10/1) 600ml で数回洗浄後、乾燥し、表題化合物 194.5g を得た。APCI-MS $M/Z: 251 [M+H]^+$

$\text{H}_4]^+$ 。

参考例 25-36

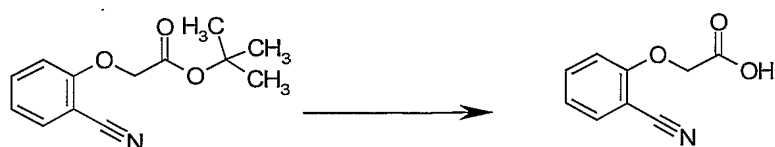
対応原料化合物を参考例 24 と同様の方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

5

参考例番号	構造式	物理恒数等
25		APCI-MS M/Z: 309 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$
26		APCI-MS M/Z: 285/287 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$
27		APCI-MS M/Z: 329/331 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$
28		APCI-MS M/Z: 265 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$
29		APCI-MS M/Z: 296 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$
30		APCI-MS M/Z: 281 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

31		APCI-MS M/Z: 281 [M+NH ₄] ⁺
32		APCI-MS M/Z: 329/331 [M+NH ₄] ⁺
33		APCI-MS M/Z: 265 [M+NH ₄] ⁺
34		APCI-MS M/Z: 305 [M+H] ⁺
35		APCI-MS M/Z: 281 [M+NH ₄] ⁺
36		APCI-MS M/Z: 265 [M+NH ₄] ⁺

参考例 37: (2-シアノフェノキシ)酢酸



参考例 24 で得られる (2-シアノフェノキシ)酢酸 t-ブチル 300.0 g を
ジクロロメタン 400 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 990 ml を加え、室温
にて 4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られる残渣をジエチルエーテル
100 ml に懸濁後、ジイソプロピルエーテル 500 ml を注いだ。析出物を濾

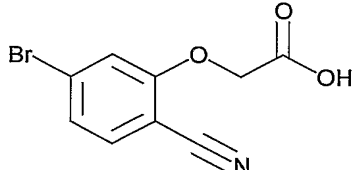
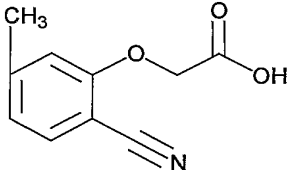
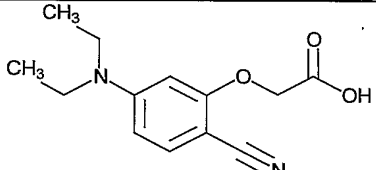
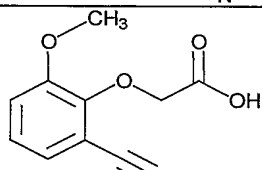
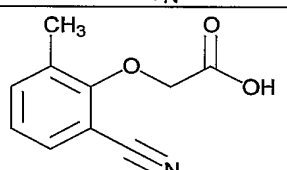
取し、ジイソプロピルエーテルで数回洗浄後、乾燥し、198.4 gを得た。ESI-MS $M/Z: 176 [M-H]^-$ 。

参考例 38-49

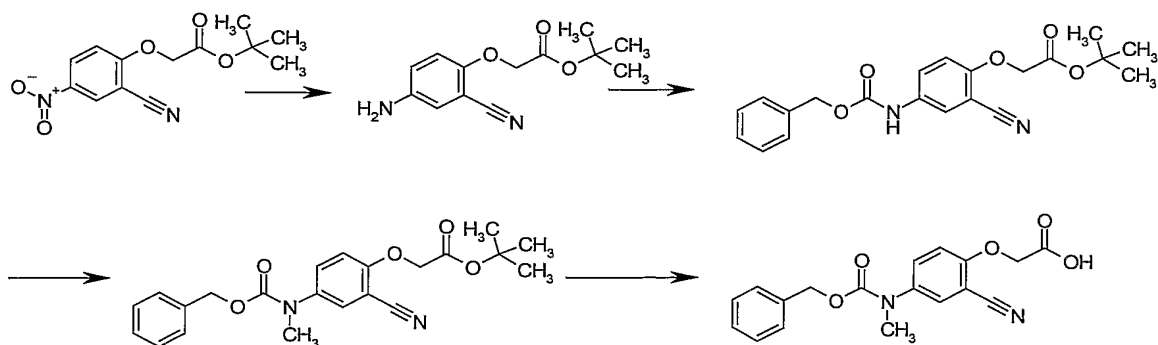
対応原料化合物を参考例 37 と同様の方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

5

参考例番号	構造式	物理恒数等
38		ESI-MS $M/Z: 234 [M-H]^-$
39		ESI-MS $M/Z: 210/212 [M-H]^-$
40		ESI-MS $M/Z: 254/256 [M-H]^-$
41		ESI-MS $M/Z: 190 [M-H]^-$
42		ESI-MS $M/Z: 221 [M-H]^-$
43		ESI-MS $M/Z: 206 [M-H]^-$
44		ESI-MS $M/Z: 206 [M-H]^-$

45		ESI-MS M/Z: 254/256 [M-H] ⁻
46		ESI-MS M/Z: 190 [M-H] ⁻
47		ESI-MS M/Z: 247 [M-H] ⁻
48		ESI-MS M/Z: 206 [M-H] ⁻
49		ESI-MS M/Z: 190 [M-H] ⁻

参考例 50: [4-(N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチルアミノ)-2-シアノフェノキシ]酢酸



5

(1) 参考例 29 で得られる 2-(4-ニトロ-2-シアノフェノキシ)酢酸 tert-ブチル 500 mg をテトラヒドロフラン 20 ml に溶解し、10%パラジウム-炭素 100 mg を加え、常圧水素雰囲気下、2 時間攪拌した。不溶物を濾去後、濾液を減圧下濃縮し、(4-アミノ-2-シアノフェノキシ)酢酸 tert-ブチル 44

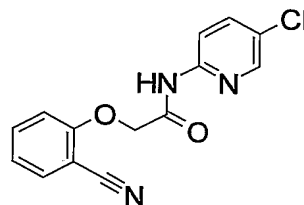
0 mg を得た。APCI-MS $M/Z: 249 [M+H]^+$ 。

(2) 参考例 50 (1) で得られる (4-アミノ-2-シアノフェノキシ) 酢酸 t-ブチル 430 mg をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10 ml を加えた後、氷冷下、クロロ炭酸ベンジル 355 mg を加えた。反応液を氷冷下、1 時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 9/1 に続き、3/1) にて精製し、(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-シアノフェノキシ) 酢酸 t-ブチル 540 mg を得た。APCI-MS $M/Z: 383 [M+H]^+$ 。

(3) 参考例 50 (2) で得られる (4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-シアノフェノキシ) 酢酸 t-ブチル 100 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 3 ml に溶解し、60% 油性水素化ナトリウム 12.5 mg を加えた。室温にて 20 分間攪拌後、ヨウ化メチル 24.4 μ l を滴下し、さらに 1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 9/1 に続き、3/1) にて精製し、[4-(N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチルアミノ)-2-シアノフェノキシ] 酢酸 t-ブチル 91 mg を得た。APCI-MS $M/Z: 414 [M+NH_4]^+$ 。

(4) 参考例 50 (3) で得られる [4-(N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチルアミノ)-2-シアノフェノキシ] 酢酸 t-ブチル 2.42 g を参考例 37 と同様の方法で処理することにより、表題化合物 2.06 g を得た。ESI-MS $M/Z: 339 [M-H]^-$ 。

参考例 51: (2-シアノフェノキシ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル) アセトアミド

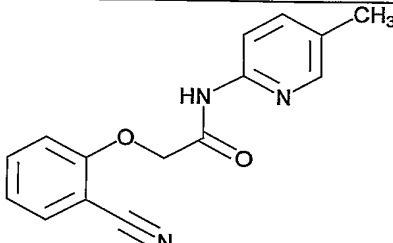
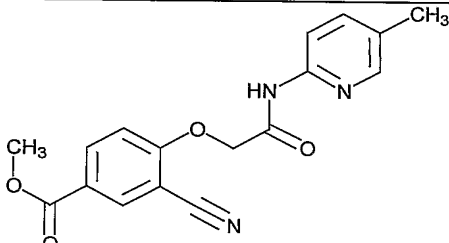
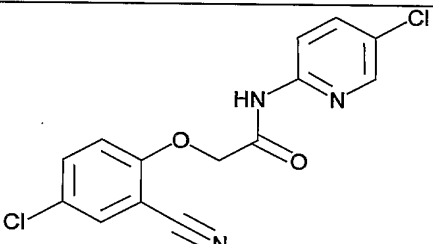
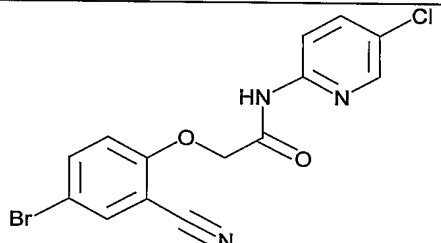
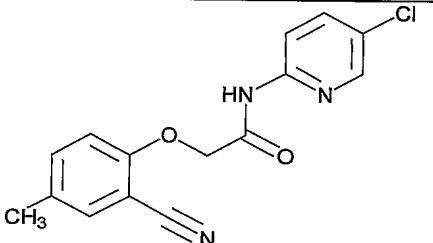
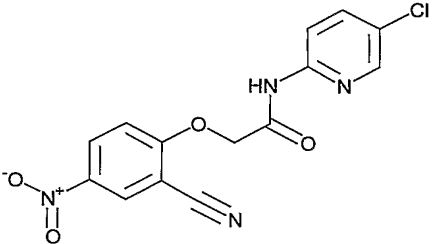


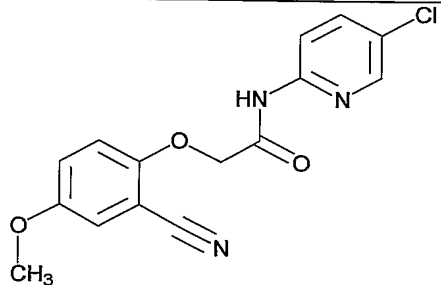
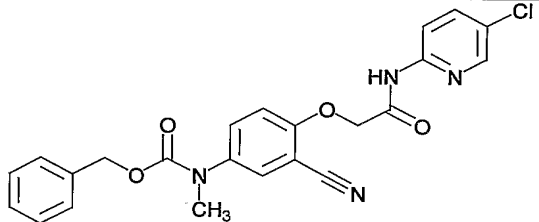
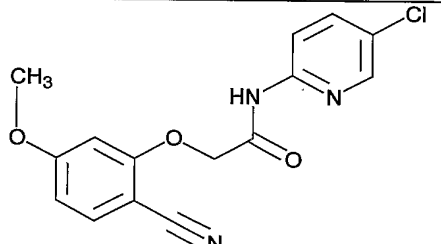
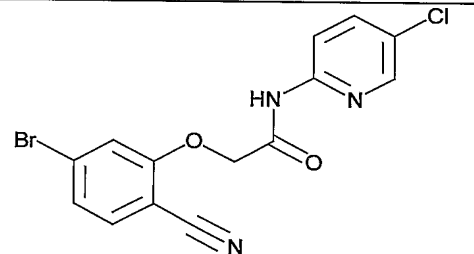
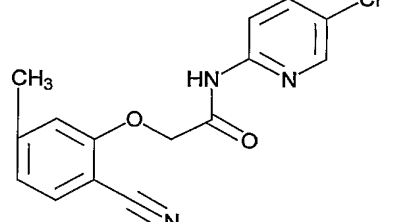
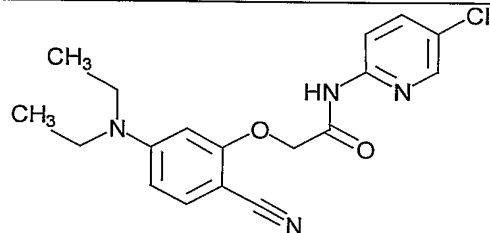
参考例 37 で得られる (2-シアノフェノキシ) 酢酸 48.63 g をジクロロメタン 1000 ml に溶解し、オキサリルクロリド 26.34 ml および N, N-ジメチルホルムアミド 10 滴を加え、室温にて 3.5 時間攪拌した。反応液を氷冷し、2-アミノ-5-クロロピリジン 32.08 g を加えた後、ピリジン 60.54 ml を加えた。5 分後、反応液を室温に戻し、一晩攪拌した。反応液に氷水を加え、さらに、10% 塩酸を加え、pH を約 4 とした後、反応液をクロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣をクロロホルム-酢酸エチルに懸濁した後、析出物を濾取し、(2-シアノフェノキシ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド 51.58 g を得た。さらに、濾液を減圧下濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム) にて精製し、11.50 g を得た。APCI-MS M/Z: 288/290 [M+H]⁺。

参考例 52-66

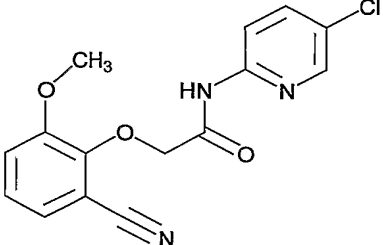
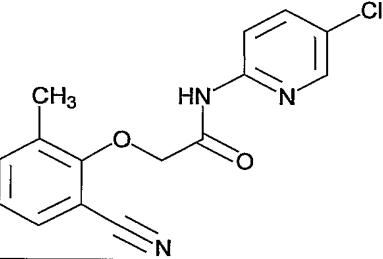
対応原料化合物を参考例 51 と同様の方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

参考例番号	構造式	物理恒数等
52		APCI-MS M/Z: 332/334 [M+H] ⁺

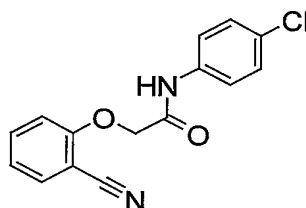
53		APCI-MS M/Z: 268 [M+H] ⁺
54		APCI-MS M/Z: 326 [M+H] ⁺
55		APCI-MS M/Z: 332/334 [M+H] ⁺
56		APCI-MS M/Z: 366/368 [M+H] ⁺
57		APCI-MS M/Z: 302/304 [M+H] ⁺
58		APCI-MS M/Z: 329/331 [M+H] ⁺

59		APCI-MS M/Z: 318/320 [M+H] ⁺
60		APCI-MS M/Z: 451/453 [M+H] ⁺
61		APCI-MS M/Z: 318/320 [M+H] ⁺
62		APCI-MS M/Z: 366/368 [M+H] ⁺
63		APCI-MS M/Z: 302/304 [M+H] ⁺
64		APCI-MS M/Z: 359/361 [M+H] ⁺

195

65		APCI-MS M/Z: 318/320 [M+H] ⁺
66		APCI-MS M/Z: 302/304 [M+H] ⁺

参考例 67: (2-シアノフェノキシ)-N-(4-クロロフェニル)アセトアミド



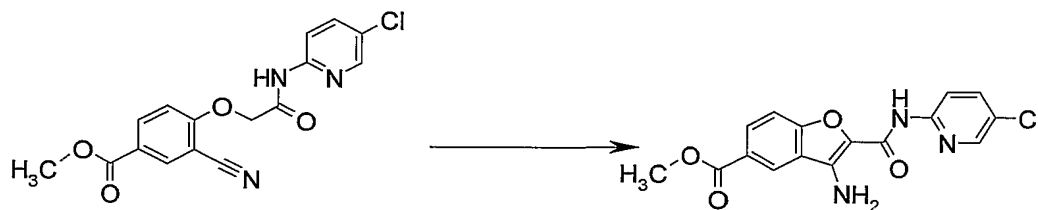
- 5 参考例 37 で得られる (2-シアノフェノキシ) 酢酸 30.00 g を N, N-ジメチルホルムアミド 300 ml に溶解し、4-クロロアニリン 25.9 g、4-ジメチルアミノピリジン 22.7 g および塩酸 1-エチルー 3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 35.6 g を順次加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られる残渣を酢酸エチルーテトラヒドロフランで希釈した。
- 10 水、5%塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁した後、析出物を濾取し、表題化合物 44.00 g を得た。APCI-MS M/Z: 287/289 [M+H]⁺。

参考例 68-71

- 15 対応原料化合物を参考例 67 と同様の方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

参考例番号	構造式	物理恒数等
68		APCI-MS M/Z: 331/333 [M+H] ⁺
69		APCI-MS M/Z: 267 [M+H] ⁺
70		APCI-MS M/Z: 271 [M+H] ⁺
71		APCI-MS M/Z: 283 [M+H] ⁺

参考例 72: 3-アミノ-5-メトキシカルボニル-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド

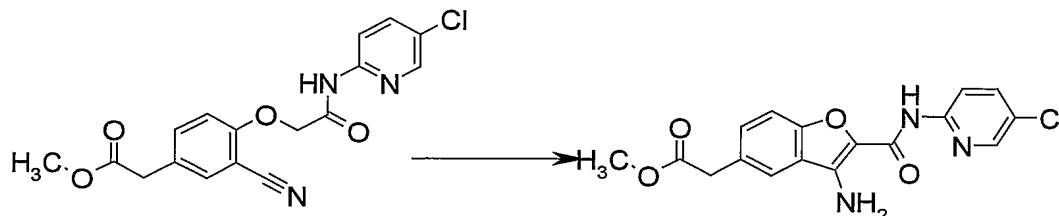


5

参考例 20 で得られる 2-(4-メトキシカルボニル-2-シアノフェノキシ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド 1.73 g を N,N-ジメチルアセトアミド 15 ml に溶解し、炭酸ナトリウム 160 mg を加え、100℃ で 2 時間攪拌した。放冷後、反応液に氷水を注ぎ、析出物を濾取した。水、テト

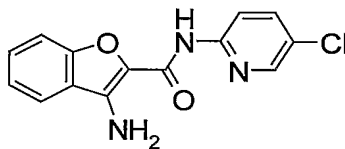
ラヒドロフランおよびジエチルエーテルにて順次洗浄後、乾燥し、表題化合物
1.20 gを得た。APCI-MS $M/Z: 346/348 [M+H]^+$ 。

参考例 73: 3-アミノ-5-メトキシカルボニルメチル-N-(5-クロロピ
リジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド



参考例 21 で得られる 2-[2-シアノ-4-(メトキシカルボニルメチル)フ
ェノキシ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド 500 mg を N,
N-ジメチルアセトアミド 15 ml に溶解し、炭酸ナトリウム 74 mg を加え、
100℃で 16 時間攪拌した。放冷後、反応液に氷水を注ぎ、酢酸エチルで抽出
した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶
媒を減圧下留去した。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶
出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル/クロロホルム = 3/1/1)にて精製した後、ジ
エチルエーテル-n-ヘキサンに懸濁後、析出物を濾取し、表題化合物 180 mg
を得た。APCI-MS $M/Z: 360/362 [M+H]^+$ 。

参考例 74: 3-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン
-2-カルボキサミド

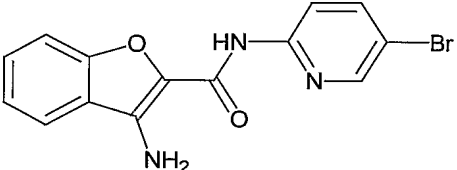
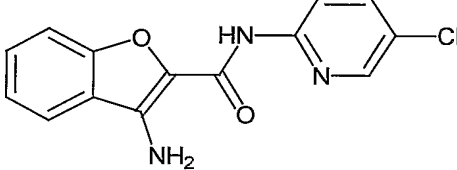
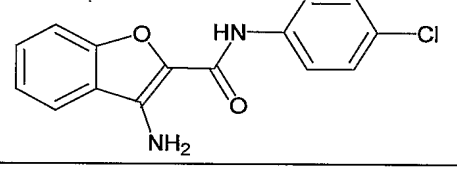
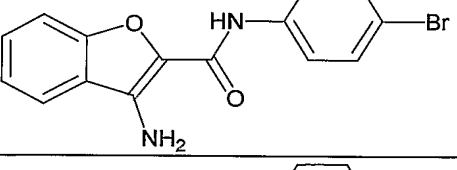
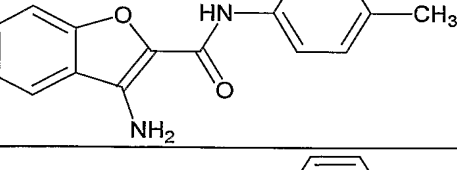
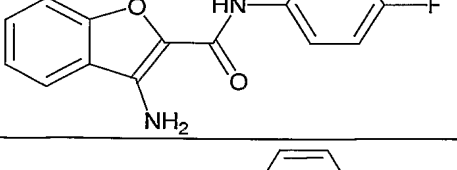
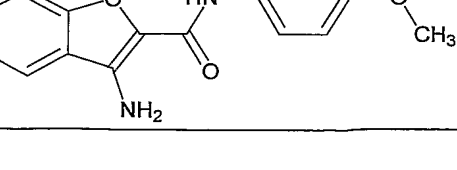


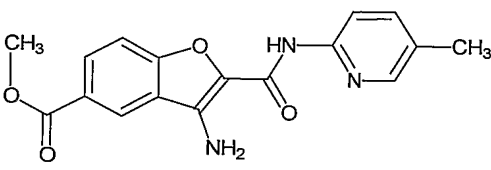
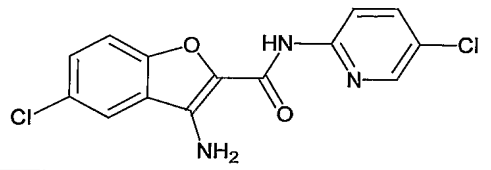
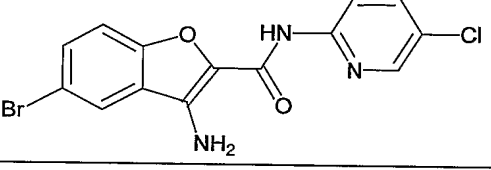
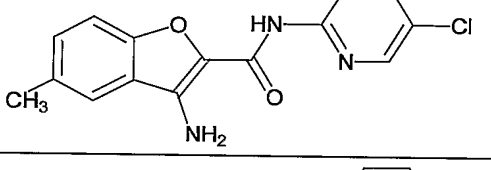
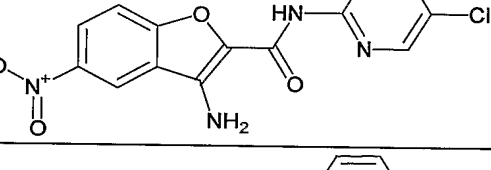
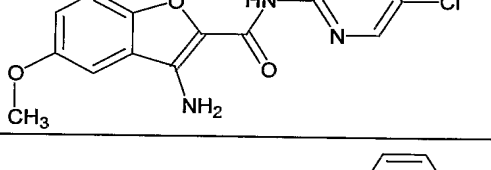
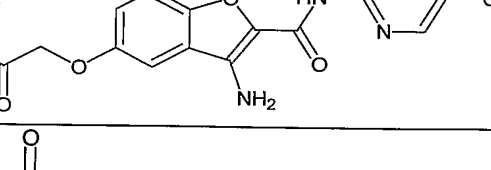
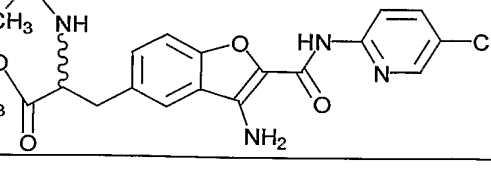
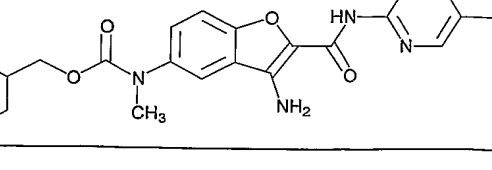
参考例 51 で得られる (2-シアノフェノキシ)-N-(5-クロロピリジン-
2-イル)アセトアミド 150.00 g を N, N-ジメチルアセトアミド 1500
ml に溶解し、炭酸ナトリウム 60.8 g を加え、70℃にて 7 時間攪拌した。
放冷後、反応液を氷水中に注ぎ析出物を濾取し、水で数回洗浄した。得られる析
出物を酢酸エチルに溶解し、水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾
燥し、有機層を活性炭処理した。不溶物を濾過後、濾液を減圧下濃縮し、得られ
る残渣をジエチルエーテル-酢酸エチルに懸濁した。析出物を濾取し、ジエチル

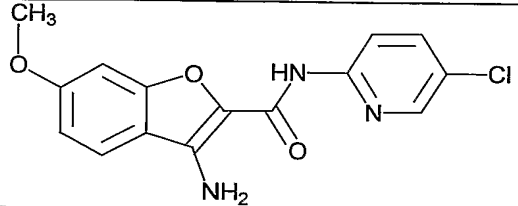
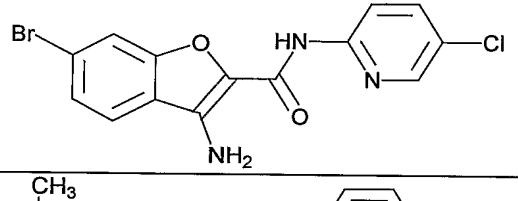
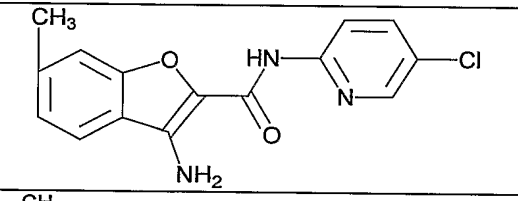
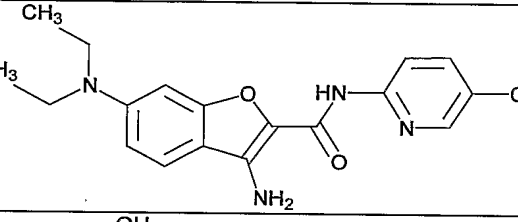
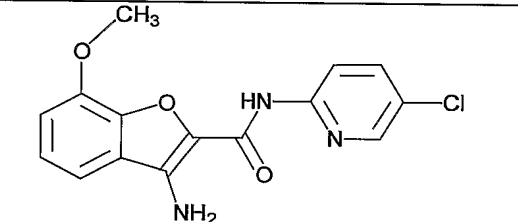
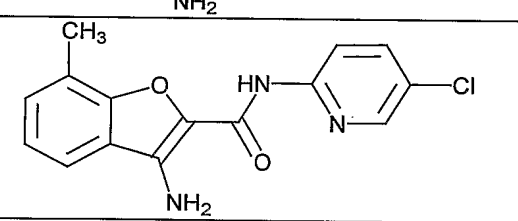
エーテルにて洗浄後、乾燥し、表題化合物 119.33 g を得た。APCI-MS
M/Z: 288/290 [M+H]⁺。

参考例 75-96

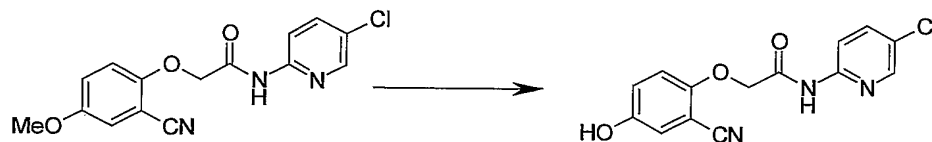
対応原料化合物を参考例 72、参考例 73、あるいは参考例 74 と同様の方法で
5 処理することにより、以下の化合物を得た。

参考例番号	構造式	物理恒数等
75		APCI-MS M/Z: 332/334 [M+H] ⁺
76		APCI-MS M/Z: 268 [M+H] ⁺
77		APCI-MS M/Z: 287/289 [M+H] ⁺
78		APCI-MS M/Z: 331/333 [M+H] ⁺
79		APCI-MS M/Z: 267 [M+H] ⁺
80		APCI-MS M/Z: 271 [M+H] ⁺
81		APCI-MS M/Z: 283 [M+H] ⁺

82		APCI-MS M/Z: 326 [M+H] ⁺
83		APCI-MS M/Z: 322/324 [M+H] ⁺
84		APCI-MS M/Z: 366/368 [M+H] ⁺
85		APCI-MS M/Z: 302/304 [M+H] ⁺
86		APCI-MS M/Z: 333/335 [M+H] ⁺
87		APCI-MS M/Z: 318/320 [M+H] ⁺
88		APCI-MS M/Z: 376/378 [M+H] ⁺
89		APCI-MS M/Z: 431/433 [M+H] ⁺
90		APCI-MS M/Z: 451/453 [M+H] ⁺

91		APCI-MS M/Z: 318/320 [M+H] ⁺
92		APCI-MS M/Z: 366/368 [M+H] ⁺
93		APCI-MS M/Z: 302/304 [M+H] ⁺
94		APCI-MS M/Z: 359/361 [M+H] ⁺
95		APCI-MS M/Z: 318/320 [M+H] ⁺
96		APCI-MS M/Z: 302/304 [M+H] ⁺

参考例 97: (2-シアノ-4-ヒドロキシフェノキシ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド

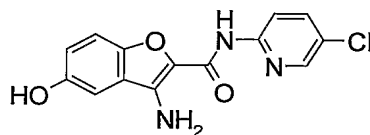


5

参考例 59 で得られる (2-シアノ-4-メトキシフェノキシ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド 40.0 g のジクロロメタン 2000 ml 懸濁液へ、-58°C にて三臭化ホウ素 173 g を 40 分かけて滴下した。内温

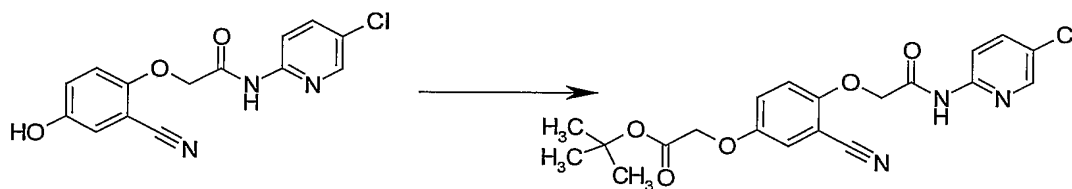
を -20°C から 0°C に保ちながら26時間攪拌した後、反応液を氷水へ注いだ。析出する固体を濾取、水洗した後、減圧下乾燥した。得られる固体37.2gのうち24.3gをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム/メタノール=50/1~10/1)にて精製し、表題化合物17.0gを得た。APCI-MS $M/Z: 304/306 [M+H]^+$ 。

参考例98: 3-アミノ-5-ヒドロキシ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド



参考例97で得られる(2-シアノ-4-ヒドロキシフェノキシ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド321mgを参考例73と同様な方法で処理することにより、表題化合物274mgを得た。APCI-MS $M/Z: 304/306 [M+H]^+$ 。

参考例99: (4-tert-ブトキシカルボニルメトキシ-2-シアノフェノキシ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド

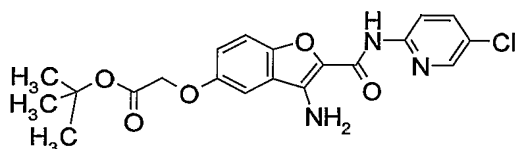


参考例97で得られる(2-シアノ-4-ヒドロキシフェノキシ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド5.75gをアセトン160mlに溶解し、炭酸セシウム8.08g、ブromo酢酸tert-ブチル4.58g、およびヨウ化ナトリウム3.64gを加えた。反応液を8時間加熱還流後、炭酸セシウム1.89g、ブromo酢酸tert-ブチル840 μ l、およびヨウ化ナトリウム875mgを追加し、さらに14時間加熱還流した。放冷後、反応液を氷水に注ぎ、10%塩酸にてpH1~2とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=3/1に続き、2/1、さらに1/1)にて

精製後、さらにNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=2/1に続き、1/1)にて精製し、表題化合物4.02gを得た。

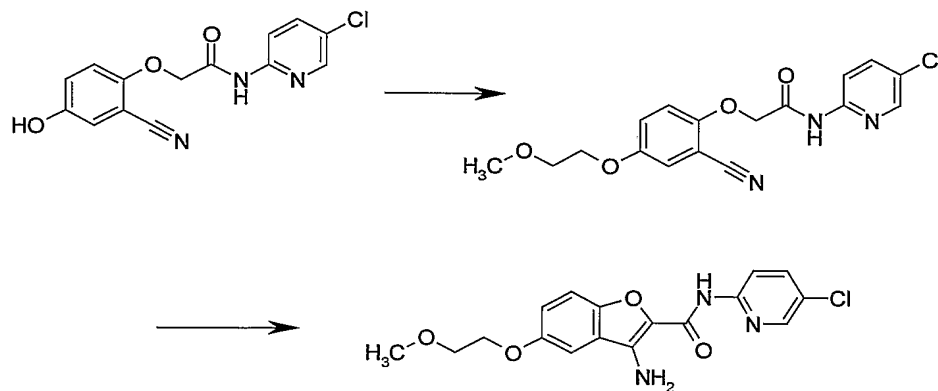
APCI-MS M/Z:418/420[M+H]⁺。

参考例100:3-アミノ-5-t-ブトキシカルボニルメトキシ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド



参考例99で得られる(4-t-ブトキシカルボニルメトキシ-2-シアノフェノキシ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド8.18gを参考例73と同様な方法で処理することにより、表題化合物5.72gを得た。APCI-MS M/Z:418/420[M+H]⁺。

参考例101:3-アミノ-5-(2-メトキシエトキシ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド



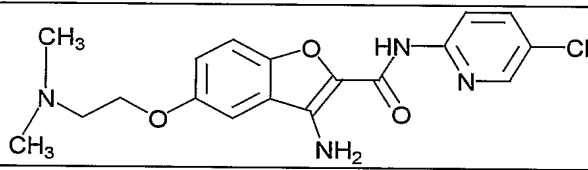
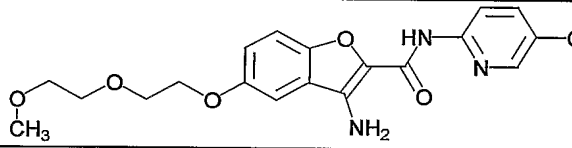
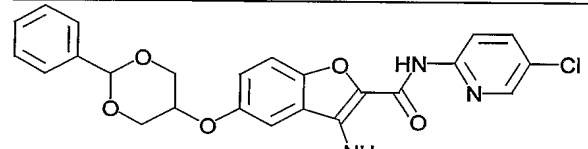
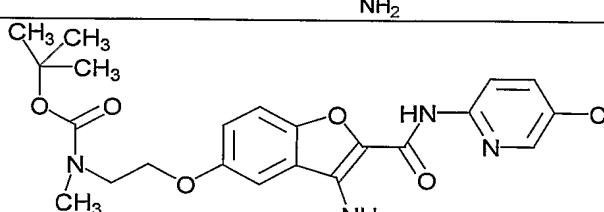
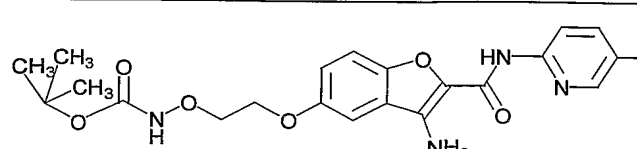
(1)参考例97で得られる(2-シアノ-4-ヒドロキシフェノキシ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド100mgをテトラヒドロフランに溶解し、2-メトキシエタノール9.30mlおよびトリフェニルホスフィン31.0gを加えた後、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル22.2mlを滴下した。反応液を室温に戻し17時間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られる残渣にジイソプロピルエーテルを注ぎ、不溶物を濾去後、濾液を減圧下濃縮した。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム/酢酸エチル=10/1)にて精製し、粗体として[4-(2-メトキシエトキシ)-2-

シアノフェノキシ]ーN-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド 71.48 g を得、これ以上精製することなく次の反応に用いた。APCI-MS M/Z: 362/364 [M+H]⁺。

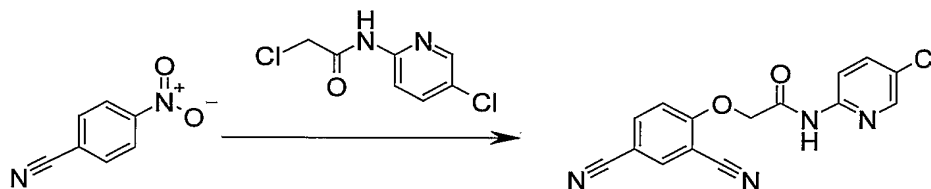
(2) 参考例 101 (1) で得られる [4-(2-メトキシエトキシ)-2-シアノフェノキシ]ーN-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトアミドを含む粗体 71.48 g を参考例 72 と同様な方法で処理することにより、表題化合物 24.40 g を得た。APCI-MS M/Z: 362/364 [M+H]⁺。

参考例 102-106

参考例 97 で得られる (2-シアノ-4-ヒドロキシフェノキシ)ーN-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトアミドと対応するアルコールを参考例 101 と同様な方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

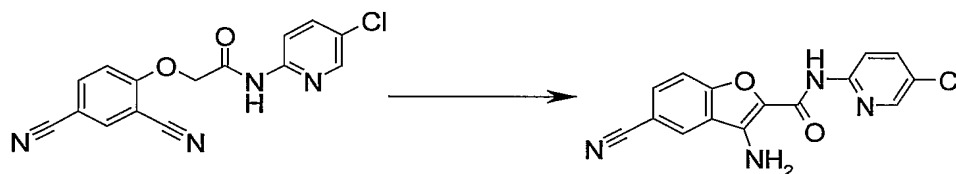
参考例番号	構造式	物理恒数等
102		APCI-MS M/Z: 375/377 [M+H] ⁺
103		APCI-MS M/Z: 406/408 [M+H] ⁺
104		APCI-MS M/Z: 466/468 [M+H] ⁺
105		APCI-MS M/Z: 461/463 [M+H] ⁺
106		APCI-MS M/Z: 463/465 [M+H] ⁺

参考例 107: (2,4-ジシアノフェノキシ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド



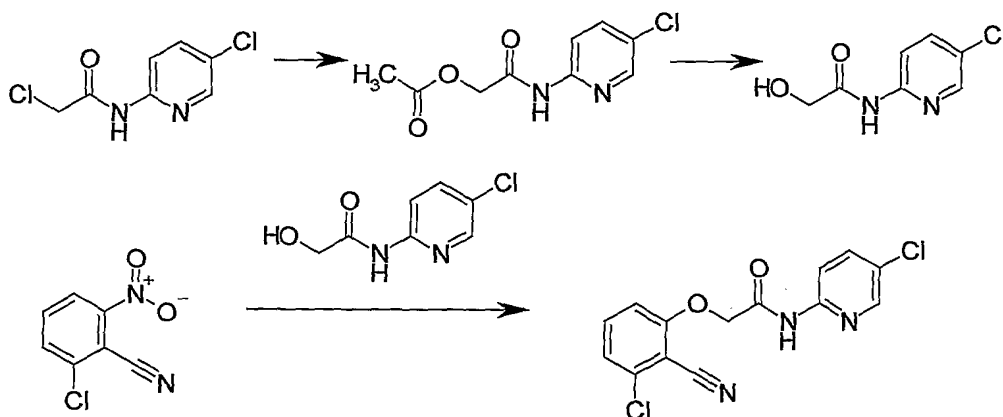
4-ニトロベンズニトリル 3.02 g とシアン化カリウム 2.02 g をジメチルスルホキシド 100 ml に溶解し、100°C にて 1 時間攪拌した。反応液を室温まで放冷し、炭酸カリウム 1.49 g、参考例 20(1) で得られる 2-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド 10.42 g、およびヨウ化ナトリウム 8.76 g を加え、60°C にて 4.5 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、析出する固体を濾取、水洗、風乾した。得られる固体を酢酸エチルに溶解、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=5/1 から 1/1)にて精製した後、得られる残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルに懸濁した。析出物を濾取後、乾燥し、表題化合物 2.81 g を得た。APCI-MS M/Z: 313/315 [M+H]⁺。

参考例 108: 3-アミノ-5-シアノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド



参考例 107 で得られる (2,4-ジシアノフェノキシ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド 1.02 g を参考例 73 と同様な方法で処理することにより、表題化合物 0.96 g を得た。APCI-MS M/Z: 313/315 [M+H]⁺。

参考例 109: (3-クロロ-2-シアノフェノキシ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド



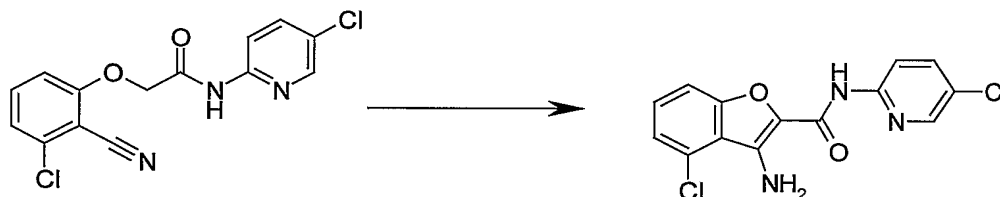
(1) 参考例 20 (1) で得られる 2-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド 30.68 g を N,N-ジメチルホルムアミド 500 ml に溶解し、酢酸ナトリウム 24.55 g を加え、60℃ で 5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、活性炭処理し、濾液を減圧下濃縮した。得られる残渣を n-ヘキサンに懸濁後、結晶を濾取した。n-ヘキサンにて洗浄後、乾燥し、N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-アセトキシアセトアミド 30.58 g を得た。APCI-MS M/Z: 229/231 [M+H]⁺。

(2) 参考例 109 (1) で得られる 2-アセトキシ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド 30.36 g をメタノール 1200 ml に懸濁し、氷冷下、炭酸カリウム 22.0 g を加えた。反応液を室温に戻し 0.5 時間攪拌後、減圧下濃縮した。得られる残渣に酢酸エチル 1500 ml および氷水 1000 ml を注いだ後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣を少量の酢酸エチルに懸濁後、ジイソプロピルエーテルを注ぎ、析出する結晶を濾取した。ジイソプロピルエーテルにて洗浄後、乾燥し、2-ヒドロキシ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド 22.85 g を得た。APCI-MS M/Z: 187/189 [M+H]⁺。

(3) 2-クロロ-6-ニトロベンズニトリル 187 mg および参考例 109 (2) で得られる 2-ヒドロキシ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド 183 mg を N,N-ジメチルホルムアミド 2 ml に溶解し、水冷下、6

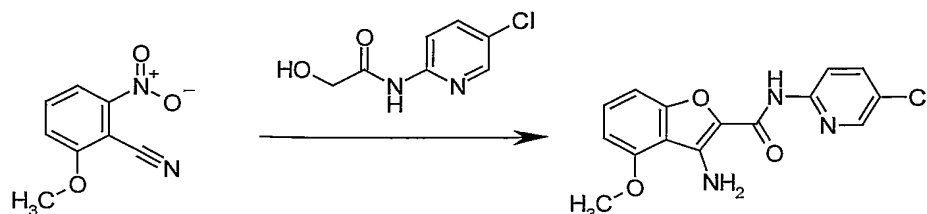
0%油性水素化ナトリウム80mgを加えた。同冷却下、6時間攪拌後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣をn-ヘキサン-ジイソプロピルエーテルに懸濁し、濾取後、乾燥し、表題化合物286mgを得た。APCI-MS M/Z: 322/324 [M+H]⁺。

参考例110: 3-アミノ-4-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド



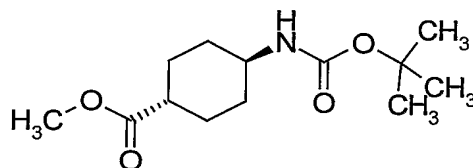
参考例109で得られる(3-クロロ-2-シアノフェノキシ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド274mgをN,N-ジメチルアセトアミド10mlに溶解し、炭酸セシウム333mgを加え、100℃にて8時間攪拌した。放冷後、反応液に氷水を注ぎ、析出物を濾取し、水洗した。得られる析出物を熱酢酸エチルに溶解し、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層に活性炭およびNH-シリカゲル5gを加えた後、不溶物を濾去した。濾液を減圧下濃縮し、得られる残渣を酢酸エチル-ジエチルエーテルに懸濁後、濾取し、表題化合物112mgを得た。APCI-MS M/Z: 322/324 [M+H]⁺。

参考例111: 3-アミノ-4-メトキシ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド



2-メトキシ-6-ニトロベンズニトリル 589 mg および参考例 109 (2) で得られる 2-ヒドロキシ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド 560 mg を N,N-ジメチルアセトアミド 10 ml に溶解し、炭酸カリウム 810 mg を加えた。反応液を 60℃ にて一晩攪拌した後、炭酸カリウム 810 mg を追加し、100℃ にて 4 時間攪拌した。放冷後、反応液に氷水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、活性炭処理をした。不溶物を濾去し、不溶物をクロロホルム-メタノールにて洗浄後、濾液および洗浄液を合わせ減圧下濃縮した。得られる残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁後、濾取し、表題化合物 104 mg を得た。APCI-MS M/Z: 317/319 [M+H]⁺。

参考例 112: トランス-4-(t-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル



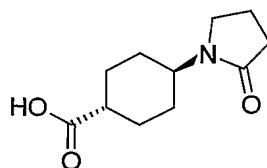
(1)-30℃ 冷却下、メタノール 1500 ml に塩化チオニル 254 ml を約 1 時間かけて滴下した。終了後、室温にて 0.5 時間攪拌した後、トランス-シクロヘキサン-1,4-ジカルボン酸 500.0 g を加え室温にて 17 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルムで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣を n-ヘキサンにて結晶化した後、濾取、乾燥し、トランス-シクロヘキサン-1,4-ジカルボン酸ジメチル 545.0 g を得た。APCI-MS M/Z: 201 [M+H]⁺。

(2) 参考例 112 (1) で得られるトランス-シクロヘキサン-1,4-ジカルボン酸ジメチル 150.0 g をテトラヒドロフラン 1500 ml に溶解し、氷冷下、28% ナトリウムメトキシド-メタノール溶液 149 g と水 13.2 g の混合溶液を滴下した。反応液を室温に戻し 3.5 時間攪拌した後、n-ヘキサン 1500 ml を注ぎ、析出物を濾取した。得られる固体を氷冷下、濃塩酸 50 ml、

水 450 ml、およびクロロホルム 1000 ml の混合溶液に加え、室温にて 20 分間攪拌後、クロロホルム層を分取し、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣を n-ヘキサンにて結晶化した後、濾取、乾燥し、トランス-シクロヘキサン-1,4-ジカルボン酸モノメチル 106.0 g を得た。ESI-MS $M/Z: 185 [M-H]^-$ 。

(3) 参考例 112(2) で得られるトランス-シクロヘキサン-1,4-ジカルボン酸モノメチル 100.0 g を t-ブタノール 1000 ml に溶解し、ジフェニルリン酸アジド 155 g およびトリエチルアミン 78.6 ml を加えた後、約 60℃ で 1 時間加熱し、さらに 17 時間加熱環流した。放冷後、反応液に氷水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣をメタノール 250 ml に溶解し水 750 ml を加えた後、氷冷下攪拌した。0.5 時間後、析出物を濾取し、水-メタノール(3:1) 1000 ml および n-ヘキサンにて順次洗浄後、乾燥し、表題化合物 117.0 g を得た。APCI-MS $M/Z: 275 [M+H]^+$ 。

参考例 113: トランス-4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボン酸



(1) 参考例 112 で得られるトランス-4-(t-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル 234.0 g をジオキサン 500 ml に溶解し、4 規定塩化水素-ジオキサン 500 ml を加え、室温にて 19 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られる残渣をジエチルエーテルに懸濁後、析出物を濾取し、トランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩 121.9 g を得た。APCI-MS $M/Z: 158 [M+H]^+$ 。

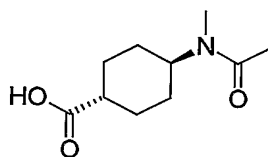
(2) 参考例 113(1) で得られるトランス-4-アミノシクロヘキサンカルボ

ン酸メチル・塩酸塩 45.31 g をジクロロメタン 1000 ml に懸濁し、氷冷下、4-クロロブチリルクロリド 31.5 ml を加え、続いて、トリエチルアミン 81.5 ml のジクロロメタン 80 ml 溶液を滴下した。反応液を室温に戻し 3 時間攪拌後、反応液を減圧下濃縮した。得られる残渣に酢酸エチルおよび 5 %
5 塩酸を注ぎ、有機層を分取後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、活性炭処理し、濾液を減圧下濃縮した。得られる残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁し、析出物を濾取後、乾燥し、トランス-4-(4-クロロブチリルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル 38.81 g を得た。APCI-MS M/Z: 262/264 [M+H]⁺。

10 (3) 60 % 油性水素化ナトリウム 9.60 g を N,N-ジメチルアセトアミド 500 ml に懸濁し、氷冷下、参考例 113 (2) で得られるトランス-4-(4-クロロブチリルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル 52.32 g を少しずつ加えた。反応液を室温に戻し 24 時間攪拌後、氷冷下、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液および氷水を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水
15 で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル)にて精製した後、残渣を n-ヘキサン-ジイソプロピルエーテルに懸濁した。結晶を濾取後、乾燥し、トランス-4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボン酸メチル 39.20 g を得た。APCI-MS M/Z: 226 [M+H]⁺。

20 (4) 参考例 113 (3) で得られるトランス-4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボン酸メチル 39.15 g をメタノール 400 ml に溶解し、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 60 ml を加え、室温にて 3 時間攪拌した。氷冷下、10 % 塩酸を注ぎ反応液を pH 1 ~ 2 とし、食塩で飽和後、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。
25 得られる残渣を少量の酢酸エチルに懸濁した後、ジイソプロピルエーテルを注ぎ、結晶を濾取した。ジイソプロピルエーテルで数回洗浄後、乾燥し、表題化合物 35.94 g を得た。ESI-MS M/Z: 210 [M-H]⁻。

参考例 114: トランス-4-(N-アセチル-N-メチルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸



(1) 参考例 112 で得られるトランス-4-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル 30.00 g を *N,N*-ジメチルホルムアミド 150 ml に溶解し、氷冷下、60%油性水素化ナトリウム 5.60 g を加えた。

5 同冷却下、0.5 時間攪拌した後、ヨウ化メチル 14.5 ml およびメタノール 0.15 ml を順次加え、反応液を室温に戻し 4 時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液および氷水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 10/1 に続き、7/1)にて精製し、トランス-4-(*N*-*t*-ブトキシカルボニル-*N*-メチルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル 6.33 g を得た。APCI-MS $M/Z: 272 [M+H]^+$ 。

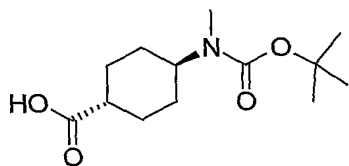
(2) 参考例 114(1) で得られるトランス-4-(*N*-*t*-ブトキシカルボニル-*N*-メチルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル 26.32 g をジオキサン 100 ml に溶解し、4 規定塩化水素-ジオキサン溶液 100 ml を加えた。反応液を室温にて 4 時間攪拌した後、ジイソプロピルエーテル 500 ml を注いだ。析出物を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥し、トランス-4-(メチルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩 19.01 g を得た。APCI-MS $M/Z: 172 [M+H]^+$ 。

20 (3) 参考例 114(2) で得られるトランス-4-(メチルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩 18.93 g をジクロロメタン 400 ml に懸濁し、氷冷下、塩化アセチル 8.42 ml を加え、続いて、トリエチルアミン 38.1 ml のジクロロメタン 40 ml 溶液を滴下した。反応液を室温に戻し 2 時間攪拌後、反応液に 5% 塩酸を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル)にて精製

し、トランス-4-(N-アセチル-N-メチルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル 19.05 g を得た。APCI-MS $M/Z: 214 [M+H]^+$ 。

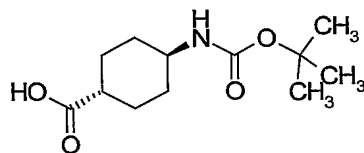
(4) 参考例 114(3) で得られるトランス-4-(N-アセチル-N-メチルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル 19.00 g をメタノール 200 ml に溶解し、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 60 ml を加え、室温にて 3 時間攪拌した。氷冷下、10%塩酸を注ぎ反応液を pH 1~2 とし、食塩で飽和後、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣を少量の酢酸エチルに懸濁した後、ジイソプロピルエーテルを注ぎ、結晶を濾取した。ジイソプロピルエーテルで数回洗浄後、乾燥し、表題化合物 16.31 g を得た。ESI-MS $M/Z: 198 [M-H]^-$ 。

参考例 115: トランス-4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸



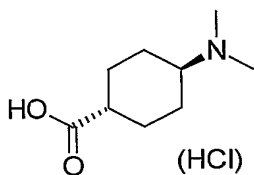
参考例 114(1) で得られるトランス-4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル 44.78 g をメタノール 300 ml に溶解し、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 100 ml を加え、室温にて 6 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に氷冷下、氷水、酢酸エチルおよび 10%塩酸を注いだ後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣を少量の酢酸エチルに懸濁した後、n-ヘキサンを注ぎ、結晶を濾取した。n-ヘキサン-ジイソプロピルエーテルで数回洗浄後、乾燥し、表題化合物 39.20 g を得た。ESI-MS $M/Z: 256 [M-H]^-$ 。

参考例 116: トランス-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸



参考例 1 1 2 で得られるトランス-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル 44.78 g を参考例 1 1 5 と同様な方法で処理することにより表題化合物 24.04 g を得た。ESI-MS $M/Z: 242 [M-H]^-$ 。

参考例 1 1 7: トランス-4-ジメチルアミノシクロヘキサンカルボン酸・塩酸塩

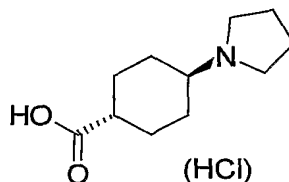


(1) 参考例 1 1 3 (1) で得られるトランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩 93.0 g をメタノール 1000 ml に溶解し、35%ホルムアルデヒド水溶液 95.4 ml、酢酸ナトリウム 39.4 g および 10%パラジウム-炭素 10 g を加え、常圧水素雰囲気下、室温にて 3.5 時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮後、得られる残渣に 20%炭酸カリウム水溶液 500 ml を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムおよび炭酸カリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1)にて精製し、トランス-4-ジメチルアミノシクロヘキサンカルボン酸メチル 87.3 g を得た。APCI-MS $M/Z: 186 [M+H]^+$ 。

(2) 参考例 1 1 7 (1) で得られるトランス-4-ジメチルアミノシクロヘキサンカルボン酸メチル 27.6 g をジオキサン 300 ml および水 100 ml に溶解し、6 規定塩酸 50 ml 加え、4 時間加熱還流した。6 規定塩酸 50 ml を追加しさらに 1 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、トルエンにて共沸操作を行った後、得られる残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁した。析出物を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥し、表題化合物 27.5 g を得た。

APCI-MS M/Z: 172 [M+H]⁺。

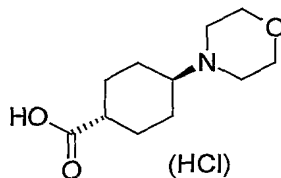
参考例 118: トランス-4-(ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボン酸・塩酸塩



- 5 (1) 参考例 113 (1) で得られる トランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩 10 g、1,4-ジヨードブタン 19.2 g、炭酸ナトリウム 16.4 g をテトラヒドロフラン 300 ml-N, N-ジメチルアセトアミド 60 ml に懸濁し、70℃で20時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を酢酸エチル-水に溶解し、有機層を分離した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、
- 10 硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/5)にて精製し、トランス-4-(ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボン酸メチル 10.9 g を得た。APCI-MS M/Z: 212 [M+H]⁺。

- 15 (2) 参考例 118 (1) で得られる トランス-4-(ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボン酸メチル 10.9 g のジオキサン 150 ml 溶液に、2 規定塩酸 80 ml を加え、メタノールを留去しながら 110℃で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られる残渣をジエチルエーテルに懸濁後、濾取し、表題化合物 11.1 g を得た。APCI-MS M/Z: 198 [M+H]⁺。

- 20 参考例 119: トランス-4-(モルホリン-4-イル)シクロヘキサンカルボン酸・塩酸塩

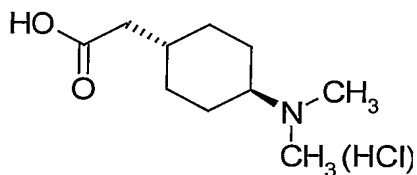


- (1) 参考例 113 (1) で得られる トランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩 47.5 g、ビス(2-クロロエチル)エーテル 34.5 ml、

炭酸ナトリウム 77.9 g、およびヨウ化ナトリウム 88 g をテトラヒドロフラン 1400 ml - N, N-ジメチルアセトアミド 280 ml に懸濁し、18 時間還流した。ビス(2-クロロエチル)エーテル 23 ml、ヨウ化ナトリウム 22 g を反応液に加え、更に 6 時間還流した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を酢酸エチル-水に溶解し、有機層を分離した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン = 1/30 に続き、酢酸エチル/ヘキサン = 1/5、更に 1/3) にて精製し、トランス-4-(モルホリン-4-イル)シクロヘキサンカルボン酸メチル 53.9 g を得た。APCI-MS M/Z: 228 [M+H]⁺。

(2) 参考例 119(1) で得られるトランス-4-(モルホリン-4-イル)シクロヘキサンカルボン酸メチル 53.8 g のジオキサン 750 ml 溶液に、2 規定塩酸 400 ml を加え、メタノールを留去しながら 110°C で 4 時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られる残渣をジエチルエーテルに懸濁後、濾取し、表題化合物 54.8 g を得た。APCI-MS M/Z: 214 [M+H]⁺。

参考例 120: トランス-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]酢酸・塩酸塩



(1) 水酸化カリウム 12.8 g を水 30 ml に溶解した後、ジエチルエーテル 45 ml を加えた。得られる混合液に氷冷下、N-ニトロソ-N-メチルウレア 5.07 g を加え、同冷却下、10 分間攪拌後、有機層を分離し、水酸化カリウムで乾燥することにより、ジアゾメタンのジエチルエーテル溶液を得た。

(2) アルゴン雰囲気下、参考例 116 で得られるトランス-4-(t-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸 3.0 g をジエチルエーテル 40 ml に懸濁し、-10°C でトリエチルアミン 1.89 ml を加え、続いて、クロロギ酸イソブチル 1.75 ml を滴下した。反応液を -10°C で 30 分間攪拌し

た後、参考例 120(1)で調整したジアゾメタンのジエチルエーテル溶液を -10°C で滴下し、その後、反応液を室温に戻し15時間攪拌した。氷冷下、10%クエン酸水溶液を注ぎ、有機層を分離した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=1/3に続き、酢酸エチル/ヘキサン=1/2)にて精製し、トランス- $[4-(2\text{-ジアゾアセチル})シクロヘキシル]$ カルバミン酸 *t*-ブチル 1.86 gを得た。APCI-MS $M/Z: 285 [M+NH_4]^+$ 。

(3)アルゴン雰囲気下で遮光した反応容器に参考例 120(2)で得られるトランス- $[4-(2\text{-ジアゾアセチル})シクロヘキシル]$ カルバミン酸 *t*-ブチル 1.62 gをメタノール 30 mlに溶解し、 -25°C に冷却した。安息香酸銀 153 mgのトリエチルアミン 2.4 ml溶液を加えた後、反応液を室温に戻し3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、得られる残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、トランス- $[4-(t\text{-ブトキシカルボニルアミノ})シクロヘキシル]$ 酢酸メチル 1.25 gを得た。APCI-MS $M/Z: 289 [M+NH_4]^+$ 。

(4)参考例 120(3)で得られるトランス- $[4-(t\text{-ブトキシカルボニルアミノ})シクロヘキシル]$ 酢酸メチル 1.23 gの1,4-ジオキサン 8 ml溶液に、4規定塩化水素-ジオキサン溶液 8 mlを加え、室温で5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮乾固し、トランス-(4-アミノシクロヘキシル)酢酸メチル・塩酸塩 898 mgを得た。APCI-MS $M/Z: 172 [M+H]^+$ 。

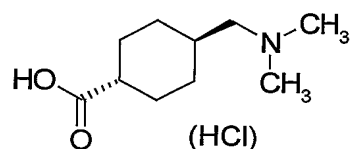
(5)参考例 120(4)で得られるトランス-(4-アミノシクロヘキシル)酢酸メチル・塩酸塩 895 mgのジクロロメタン 30 ml懸濁液に、氷冷下トリエチルアミン 1.2 mlを加え攪拌した。そこに氷冷下35%ホルムアルデヒド水溶液 1.71 mlを加え、続いて、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 2.74 gを加えた。反応液を室温に戻し6時間攪拌後、氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸

ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、トランス-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]酢酸メチル 771 mg を得た。

APCI-MS $M/Z: 200 [M+H]^+$ 。

(6) 参考例 120 (5) で得られるトランス-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]酢酸メチル 760 mg のジオキサン 25 ml 溶液に、1 規定塩酸 15 ml を加え、3 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、得られる残渣をジエチルエーテルに懸濁した。析出物を濾取後、乾燥し、表題化合物 795 mg を得た。APCI-MS $M/Z: 186 [M+H]^+$ 。

参考例 121: トランス-4-(ジメチルアミノメチル)シクロヘキサンカルボン酸・塩酸塩



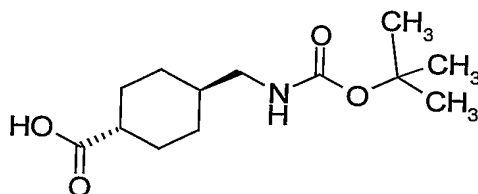
(1) トランス-4-(アミノメチル)シクロヘキサンカルボン酸 6.29 g をメタノール 32 ml に懸濁し、氷冷下、塩化チオニル 6 ml を滴下した。反応液を室温に戻し一晩攪拌後、反応液を減圧下濃縮乾固し、トランス-4-(アミノメチル)シクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩 8.69 g を得た。APCI-MS $M/Z: 172 [M+H]^+$ 。

(2) 参考例 121 (1) で得られるトランス-4-(アミノメチル)シクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩 8.69 g をジクロロメタン 400 ml に懸濁し、トリエチルアミン 11.2 ml を加え、室温にて数分攪拌後、氷冷下、35% ホルムアルデヒド水溶液 15.9 ml およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 25.43 g を加えた。反応液を室温に戻し 2 時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、トランス-4-(ジメチルアミノメチル)シクロヘキサンカルボン酸メチル 7.42 g を得た。APCI-MS $M/Z: 200 [M+H]^+$ 。

(3) 参考例 121 (2) で得られるトランス-4-(ジメチルアミノメチル)シクロヘキサンカルボン酸メチル 7.41 g をジオキサン 140 ml に溶解し、2 規

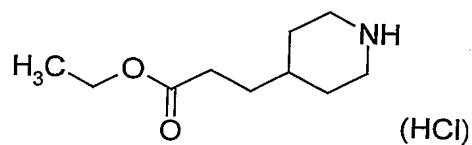
定塩酸 70 ml を加え、3 時間加熱還流した。放冷後、反応液を減圧下濃縮し、得られる残渣をトルエンにて共沸後、乾燥し、表題化合物 8.45 g を得た。APCI-MS $M/Z: 186 [M+H]^+$ 。

参考例 122: トランス-4-(*t*-ブトキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキサンカルボン酸



トランス-4-(アミノメチル)シクロヘキサンカルボン酸 8.35 g をジオキサン 100 ml に懸濁し、水 50 ml および 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 50 ml を加えた後、氷冷下、二炭酸ジ-*t*-ブチル 12.7 g を滴下した。反応液を室温に戻し 4 時間攪拌後、反応液を減圧下濃縮した。得られる残渣を酢酸エチルにて希釈し、クエン酸水溶液を加え pH を約 3~4 とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣を *n*-ヘキサンに懸濁し、濾取後、乾燥し、表題化合物 13.30 g を得た。ESI-MS $M/Z: 256 [M-H]^-$ 。

参考例 123: 3-(ピペリジン-4-イル)プロピオン酸エチル・塩酸塩

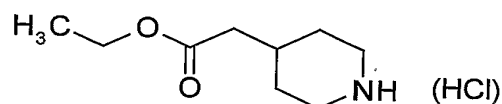


(1) 60% 油性水素化ナトリウム 33.6 g をテトラヒドロフラン 600 ml に懸濁し、氷冷下、ホスホノ酢酸トリエチル 188.4 g のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液を滴下した。同冷却下 0.5 時間攪拌後、ピペリジン-4-カルバルデヒド 75.00 g のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液を滴下し、1 時間攪拌した。同冷却下、反応液に氷水 1000 ml を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣を少量のジイソプロピルエーテルに氷冷下懸濁し、析出物を濾取した。少量のジイソプロピルエー

テルおよびn-ヘキサンで順次洗浄後、乾燥し、3-(ピリジン-4-イル)アクリル酸エチル 77.53 gを得た。APCI-MS M/Z: 178 [M+H]⁺。

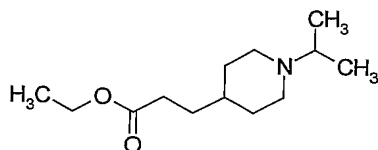
(2) 参考例 123 (1) で得られる 3-(ピリジン-4-イル)アクリル酸エチル 28.00 g を酢酸 280 ml に溶解し、酸化白金 1.80 g を加え、55 psi 水素雰囲気下、室温にて 24 時間振盪した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られる残渣をジオキサン 200 ml に溶解し、4 規定塩化水素-ジオキサン 200 ml を加えた後、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣をジエチルエーテル-ジイソプロピルエーテルに懸濁後、析出物を濾取した。ジイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥し、表題化合物 33.50 g を得た。APCI-MS M/Z: 186 [M+H]⁺。

参考例 124: (ピペリジン-4-イル)酢酸エチル・塩酸塩



(ピリジン-4-イル)酢酸エチル 50.00 g を酢酸 500 ml に溶解し、酸化白金 3.44 g を加え、55 psi 水素雰囲気下、室温にて 20 時間振盪した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られる残渣をジオキサン 200 ml に溶解し、4 規定塩化水素-ジオキサン 400 ml を加えた後、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣をジエチルエーテル-ジイソプロピルエーテルに懸濁後、析出物を濾取した。ジイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥し、表題化合物 61.80 g を得た。APCI-MS M/Z: 172 [M+H]⁺。

参考例 125: 3-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)プロピオン酸エチル

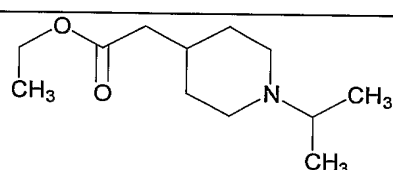
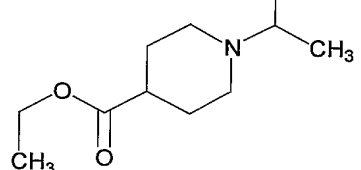


参考例 123 で得られる 3-(ピペリジン-4-イル)プロピオン酸エチル・塩酸塩 70.83 g をエタノール 700 ml に溶解し、2-ヨードプロパン 38.2 ml および炭酸カリウム 132.3 g を加え、6 時間加熱環流した。不溶物を濾

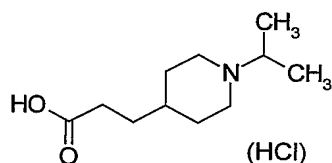
去し、濾液を減圧下濃縮した。得られる残渣を酢酸エチル 800 ml で希釈し、水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 20/1 に続き 9/1) にて精製し、表題化合物 57.1 g を得た。APCI-MS M/Z: 228 [M+H]⁺。

参考例 126-127:

対応原料化合物を参考例 125 と同様な方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

参考例番号	構造式	物理恒数等
126		APCI-MS M/Z: 214 [M+H] ⁺
127		APCI-MS M/Z: 200 [M+H] ⁺

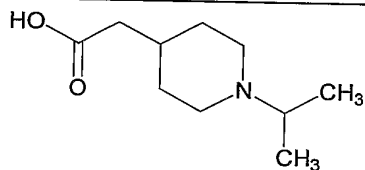
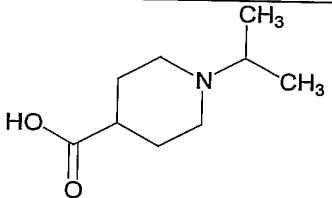
参考例 128: 3-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)プロピオン酸・塩酸塩



参考例 125 で得られる 3-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)プロピオン酸エチル 57.12 g をジオキサン 1200 ml に溶解し、2 規定塩酸 600 ml を加え、3 時間加熱環流した。反応液を減圧下濃縮し、ジオキサンにて共沸操作を行った後、得られる残渣をジエチルエーテル-ジイソプロピルエーテル (1:1) 500 ml に懸濁した。析出物を濾取し、ジイソプロピルエーテルにて洗浄後、乾燥し、表題化合物 55.36 g を得た。APCI-MS M/Z: 200 [M+H]⁺。

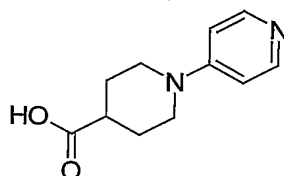
参考例 129-130

対応原料化合物を参考例 128 と同様な方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

参考例番号	構造式	物理恒数等
129		APCI-MS M/Z: 186 [M+H] ⁺ 塩酸塩
130		APCI-MS M/Z: 172 [M+H] ⁺ 塩酸塩

5

参考例 131: 1-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボン酸

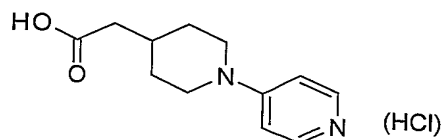


4-クロロピリジン・塩酸塩 9.55 g およびトリエチルアミン 26.0 ml をエタノール 10 ml および水 30 ml に溶解し、isonicotinic acid ethyl ester 10.0 g を加えた後、反応液を封管条件下 150℃ にて 96 時間加熱した。放冷後、反応液にエタノールを加え、不溶物を濾去した。濾液を減圧下濃縮し、得られる残渣をクロロホルムに懸濁後、析出物を濾取した。水-N,N-ジメチルホルムアミドから再結晶し、表題化合物 10.34 g を得た。APCI-MS M/Z: 207 [M+H]⁺。

10

参考例 132: [1-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル]酢酸・塩酸塩

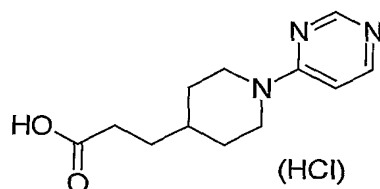
15



(1) 参考例 124 で得られる (ピペリジン-4-イル) 酢酸エチル・塩酸塩 5.00 g、4-クロロピリジン・塩酸塩 3.62 g、およびトリエチルアミン 10.1 ml をキシレン 130 ml に懸濁し、20 時間加熱還流した。反応液を水冷後、不溶物を濾去した。濾液を減圧下濃縮し、得られる残渣をクロロホルムで希釈後、水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム/酢酸エチル = 4/1) にて精製し、[1-(ピリジン-4-イル) ピペリジン-4-イル] 酢酸エチル 4.15 g を得た。APCI-MS $M/Z: 249 [M+H]^+$ 。

(2) 参考例 132(1) で得られる [1-(ピリジン-4-イル) ピペリジン-4-イル] 酢酸エチル 4.15 g をジオキサン 200 ml に溶解し、1 規定塩酸 70 ml を加え、4 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮後、得られる残渣を凍結乾燥し、表題化合物 3.90 g を得た。APCI-MS $M/Z: 221 [M+H]^+$ 。

参考例 133: 3-[1-(ピリミジン-4-イル) ピペリジン-4-イル] プロピオン酸・塩酸塩



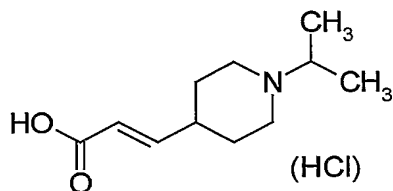
(1) 参考例 123 で得られる 3-(ピペリジン-4-イル) プロピオン酸エチル・塩酸塩 5.00 g をテトラヒドロフラン 50 ml に懸濁し、室温にて 4, 6-ジクロロピリミジン 2.80 g およびジイソプロピルエチルアミン 13.1 ml を加えた。室温にて 3 時間攪拌後、反応液に水を注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 5/1 に続き、3/1) にて精製し、3-[1-(6-クロロピリミジン-4-イル) ピペリジン-4-イル] プロピオン酸エチル 5.58 g を得た。APCI-MS $M/Z: 298/300 [M+H]^+$ 。

(2) 参考例 133(1) で得られる 3-[1-(6-クロロピリミジン-4-イ

ル) ピペリジン-4-イル]プロピオン酸エチル 5.54 g をエタノール 100 ml に溶解し、10%パラジウム-炭素 0.55 g を加えた後、常圧水素雰囲気下、室温にて4時間攪拌した。不溶物を濾去後、濾液を減圧下濃縮した。得られる残渣に酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、有機層を分取し、水および飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、3-[1-(ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル]プロピオン酸エチル 3.57 g を得た。APCI-MS $M/Z: 264 [M+H]^+$ 。

(3) 参考例 133(2) で得られる 3-[1-(ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル]プロピオン酸エチル 3.54 g をジオキサン 140 ml に溶解し、1規定塩酸 70 ml を加え3時間加熱環流した。放冷後、反応液を減圧下濃縮した後、ジオキサンにて共沸した。得られる残渣をジエチルエーテルに懸濁した後、濾取した。ジエチルエーテルで洗浄後、乾燥し、表題化合物 3.63 g を得た。ESI-MS $M/Z: 234 [M-H]^-$ 。

参考例 134: 3-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)アクリル酸・塩酸塩



(1) 水素化リチウムアルミニウム 1.10 g をテトラヒドロフラン 80 ml に懸濁し、参考例 127 で得られる 1-イソプロピルピペリジン-4-カルボン酸エチル 5.00 g のテトラヒドロフラン 30 ml 溶液を氷冷下滴下した。反応液を同冷却下2時間攪拌後、水 1.1 ml、15%水酸化ナトリウム水溶液 1.1 ml、および水 3.3 ml を順次滴下し、さらに10分間攪拌した。得られる反応液に炭酸カリウムを加え20分間攪拌後、不溶物を濾去した。濾液を減圧下濃縮後、得られる残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム/酢酸エチル=1/1)にて精製し、(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)メタノール 4.29 g を得た。APCI-MS $M/Z: 158 [M+H]^+$ 。

(2) オキサリルクロリド 2.0 ml をジクロロメタン 120 ml に溶解し、ド

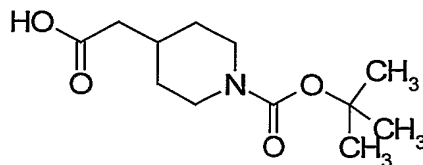
ライアイスーアセトンにて冷却下、ジメチルスルホキシド 3.3 ml のジクロロメタン 15 ml 溶液を滴下した。同冷却下 10 分間攪拌後、参考例 134(1)で得られる(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)メタノール 3.00 g のジクロロメタン 30 ml 溶液を約 15 分間かけて滴下した。終了後、反応液を同冷却下 2 時間攪拌し、トリエチルアミン 13.3 ml を 10 分間かけて滴下した。反応液を室温に戻しながら 1 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注いだ。ジクロロメタンにて抽出し、溶媒を減圧下留去した。水層を酢酸エチルにて抽出し、その抽出液を上記ジクロロメタン抽出残渣と合わせ、水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗体として 1-イソプロピルピペリジン-4-カルバルデヒド 1.96 g を得た。APCI-MS M/Z: 156 [M+H]⁺。

(3)ホスホノ酢酸トリエチル 7.96 g をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解し、氷冷下、60%油性水素化ナトリウム 1.45 g を少しずつ加えた。同冷却下 20 分間攪拌後、参考例 134(2)で得られる 1-イソプロピルピペリジン-4-カルバルデヒド 5.03 g のテトラヒドロフラン 25 ml を加えた。反応液を同冷却下 3 時間攪拌した後、ジエチルエーテルで希釈し、水を注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=9/1)にて精製し、3-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)アクリル酸エチル 6.87 g を得た。APCI-MS M/Z: 226 [M+H]⁺。

(4)参考例 134(3)で得られる 3-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)アクリル酸エチル 1.01 g をエタノール 20 ml に溶解し、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 4.5 ml を加え、室温にて 24 時間攪拌した。反応液に 2 規定塩酸 9 ml を加え、減圧下濃縮後、得られる残渣を凍結乾燥し、表題化合物 1.43 g を得た。APCI-MS M/Z: 198 [M+H]⁺。

参考例 135: (1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)酢酸

224



(1) 参考例 124 で得られる (ピペリジン-4-イル) 酢酸エチル・塩酸塩 10.00 g をテトラヒドロフラン 95 ml に懸濁し、炭酸水素ナトリウム 12.14 g および水 150 ml を加えた後、氷冷下、二炭酸ジ-*t*-ブチル 11.60 g のテトラヒドロフラン 55 ml 溶液を滴下した。反応液を室温にて 20 時間攪拌した後、炭酸カリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 5/1) にて精製し、(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル) 酢酸エチル 13.06 g を得た。APCI-MS $M/Z: 272 [M+H]^+$ 。

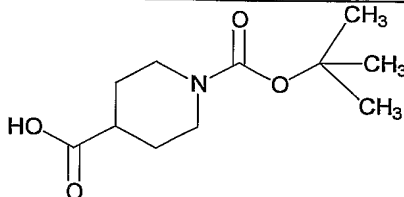
(2) 参考例 135 (1) で得られる (1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル) 酢酸エチル 13.00 g をテトラヒドロフラン-エタノール (2:1) 180 ml に溶解し、水酸化ナトリウム 4.80 g の水 60 ml 溶液を加えた。室温にて一晩攪拌した後、反応液を減圧下濃縮し、得られる水層をジエチルエーテルにて洗浄した。氷冷下、水層を 1 規定塩酸にて酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、表題化合物 11.10 g を得た。ESI-MS $M/Z: 242 [M-H]^-$ 。

参考例 136 - 137

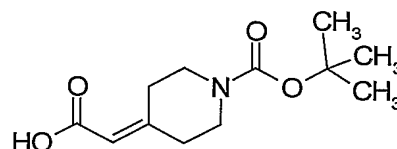
対応原料化合物を参考例 135 と同様な方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

参考例番号	構造式	物理恒数等
136		ESI-MS $M/Z: 256 [M-H]^-$

225

137		ESI-MS M/Z: 228 [M-H] ⁻
-----	---	------------------------------------

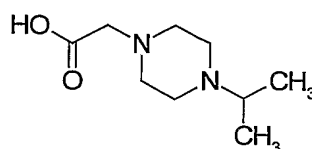
参考例 138: 4-カルボキシメチレン-1-ピペリジンカルボン酸 t-ブチル



5 (1) アルゴン雰囲気下、t-ブトキシカリウム 4.49 g を N, N-ジメチルホルムアミドに懸濁し、氷冷下、ホスホノ酢酸トリエチル 5.83 g を滴下した。同冷却下、0.5 時間攪拌後、4-オキソ-1-ピペリジンカルボン酸 t-ブチル 4.07 g を滴下し、反応液を室温に戻し 1.5 時間攪拌した。氷冷下、反応液に氷水を注ぎ、析出物を濾取後、乾燥し、4-エトキシカルボニルメチレン-1-
10 1-ピペリジンカルボン酸 t-ブチル 3.02 g を得た。APCI-MS M/Z: 287 [M+NH₄]⁺。

(2) 参考例 138 (1) で得られる 4-エトキシカルボニルメチレン-1-ピペリジンカルボン酸 t-ブチル 1.08 g をジオキサン 12 ml に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 8 ml を加え、室温にて一晩攪拌した。反応液を 1 規定
15 塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: クロロホルム/メタノール=50/1)にて精製し、表題化合物 0.72 g を得た。ESI-MS M/Z: 240 [M-H]⁻。

20 参考例 139: (4-イソプロピルピペラジン-1-イル)酢酸

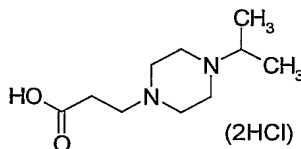


(1) 1-イソプロピルピペラジン 1.21 g をアセトニトリル 12 ml に溶解

し、炭酸カリウム 3.15 g を加えた後、ブromo酢酸ベンジル 2.08 g のアセトニトリル 2 ml 溶液を滴下した。反応液を 1 時間加熱還流し、放冷後、不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム/メタノール=50/1に続き、9/1)にて精製し、
 5 (4-イソプロピルピペラジーン-1-イル)酢酸ベンジル 2.84 g を得た。APCI-MS M/Z: 277 [M+H]⁺。

(2) 参考例 139(1) で得られる (4-イソプロピルピペラジーン-1-イル)酢酸ベンジル 2.83 g をメタノール 40 ml に溶解し、10%パラジウム-炭素 0.31 g を加えた後、常圧水素雰囲気下、室温にて 7 時間攪拌した。不溶物を
 10 濾去後、濾液を減圧下濃縮し、表題化合物 1.82 g を得た。APCI-MS M/Z: 187 [M+H]⁺。

参考例 140: 3-(4-イソプロピルピペラジーン-1-イル)プロピオン酸・2 塩酸塩



(1) 1-イソプロピルピペラジン 650 mg をアセトニトリル 7 ml に溶解し、氷冷下、アクリル酸 t-ブチル 743 μl を加えた。反応液を室温に戻し 4 時間攪拌後、アクリル酸 t-ブチル 148 μl を追加し、さらに室温にて 10 時間攪拌した。再度アクリル酸 t-ブチル 222 μl を加え 6 時間攪拌した後、反応液に水を注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム/メタノール=20/1に続き10/1)にて精製し、3-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)プロピオン酸 t-ブチル 1.18 g を得た。APCI-MS M/Z: 257 [M+H]⁺。

(2) 参考例 140(1) で得られる 3-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)プロピオン酸 t-ブチル 1.15 g をジオキサン 10 ml に溶解し、4 規定塩化水素-ジオキサン 25 ml を加えた後、反応液を室温にて 48 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し得られる残渣をジエチルエーテルに懸濁した。析出物を濾

取後、乾燥し、表題化合物 1.06 g を得た。APCI-MS $M/Z: 201 [M+H]^+$ 。

参考例 141: トランス-4-(3-オキソ-モルホリン-4-イル)シクロヘキサンカルボン酸

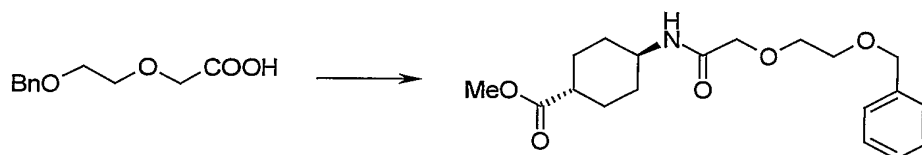
5 (1)



60%油性水素化ナトリウム 6.80 g を N,N-ジメチルアセトアミド 80 ml に懸濁し、氷冷下、2-ベンジルオキシエタノール 12.9 g の N,N-ジメチルアセトアミド 50 ml 溶液を 10 分間かけて滴下した。室温で 15 分間攪拌した後、反応液を氷冷し、クロロ酢酸 8.13 g を少しずつ加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を濃塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下留去して (2-ベンジルオキシエトキシ)酢酸 18.24 g を得た。ESI-MS $M/Z: 209 [M-H]^-$ 。

15

(2)



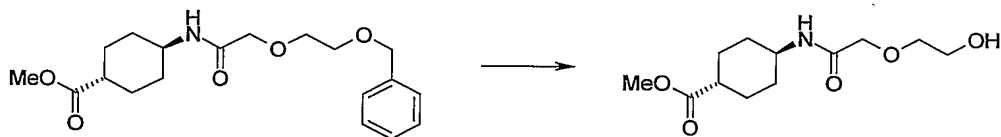
(1) で得られる (2-ベンジルオキシエトキシ)酢酸 6.51 g、参考例 113 (1) で得られる トランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩 5.27 g、および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 5.06 g を N,N-ジメチルホルムアミド 100 ml に溶解し、氷冷下、塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 7.10 g と トリエチルアミン 4.50 ml を順次加え、室温で 3 日間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1:1 に続

20

25

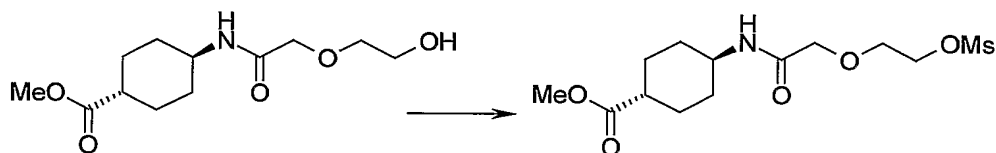
き、酢酸エチル)にて精製し、トランス-4-[2-(2-ベンジルオキシエトキシ)アセチルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸メチル 8.24 g を得た。APCI-MS $M/Z: 350 [M+H]^+$ 。

(3)



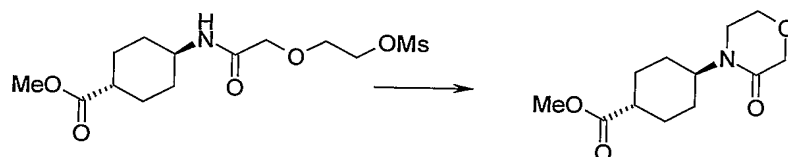
(2)で得られるトランス-4-[2-(2-ベンジルオキシエトキシ)アセチルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸メチル 5.09 g を酢酸 150 ml に溶解し、5%パラジウム炭素 1.01 g を加え、常圧水素雰囲気下に室温で2.4時間攪拌した。触媒を濾別した後、濾液を減圧下濃縮した。得られる残渣をクロロホルムに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して、トランス-4-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)アセチルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸メチル 3.32 g を得た。APCI-MS $M/Z: 260 [M+H]^+$ 。

(4)



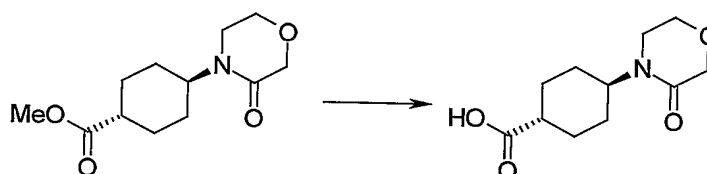
(3)で得られるトランス-4-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)アセチルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸メチル 1.37 g をクロロホルム 15 ml に溶解し、氷冷下トリエチルアミン 890 μ l を加えた。続いて、同温にて塩化メタンスルホン 450 μ l を滴下した。反応液を氷冷下3時間攪拌した後、水で希釈しクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して、トランス-4-[2-(2-メタンスルホンオキシエトキシ)アセチルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸メチル 1.83 g を得た。APCI-MS $M/Z: 338 [M+H]^+$ 。

(5)



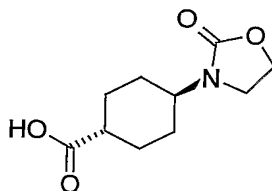
(4)で得られるトランス-4-[2-(2-メタンスルホニルオキシエトキシ)アセチルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸メチル 1.08 g をN,N-ジメチルアセトアミド 15 ml に溶解し、氷冷下 60% 油性水素化ナトリウム 135 mg を加え、室温にて 16 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に、水と過剰の食塩を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1:1 に続き、酢酸エチル) にて精製し、トランス-4-(3-オキソ-モルホリン-4-イル)シクロヘキサンカルボン酸メチル 715 mg を得た。APCI-MS M/Z: 242 [M+H]⁺。

(6)



(5)で得られるトランス-4-(3-オキソ-モルホリン-4-イル)シクロヘキサンカルボン酸メチル 500 mg を参考例 113(4)と同様の方法で処理することにより、表題化合物 322 mg を得た。ESI-MS M/Z: 226 [M-H]⁻。

参考例 142: トランス-4-(2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)シクロヘキサンカルボン酸



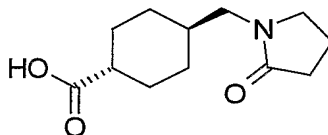
(1)参考例 113(1)で得られるトランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン

酸メチル・塩酸塩 5.00 g をクロロホルム 60 ml に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン 11 ml を加え、続いてクロロギ酸 2-クロロエチル 3.3 ml のクロロホルム 10 ml 溶液を滴下した。室温にて 2.5 時間攪拌後、反応液に 5 % 塩酸を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣をクロロホルム-ジイソプロピルエーテルに懸濁し、析出物を濾取後、乾燥して、トランス-4-(2-クロロエチルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル 5.11 g を得た。APCI-MS $M/Z: 264/266 [M+H]^+$ 。

(2)(1)で得られるトランス-4-(2-クロロエチルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル 3.70 g を N,N-ジメチルアセトアミド 50 ml に溶解し、氷冷下、60 % 油性水素化ナトリウム 630 mg を加え、室温で 16.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/1に続き、酢酸エチル)にて精製し、トランス-4-(2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)シクロヘキサンカルボン酸メチル 1.83 g を得た。APCI-MS $M/Z: 228 [M+H]^+$ 。

(3)(2)で得られるトランス-4-(2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)シクロヘキサンカルボン酸メチル 1.84 g を参考例 113(4)と同様の方法で処理することにより、表題化合物 1.75 g を得た。ESI-MS $M/Z: 212 [M-H]^-$ 。

参考例 143: トランス-4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イルメチル)シクロヘキサンカルボン酸



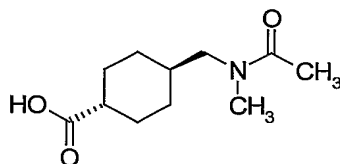
(1)参考例 121(1)で得られるトランス-4-(アミノメチル)シクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩 4.57 g を参考例 113(2)と同様の方法で処理することにより、トランス-4-(4-クロロブチルアミノメチル)シクロヘキ

サンカルボン酸メチル 5.35 g を得た。APCI-MS $M/Z: 276/278$
[M+H]⁺。

(2)(1)で得られるトランス-4-(4-クロロブチルアミノメチル)シクロ
ヘキサンカルボン酸メチル 3.75 g を参考例 113(3)と同様の方法で処理す
ることにより、トランス-4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イルメチル)シク
ロヘキサンカルボン酸メチル 2.07 g を得た。APCI-MS $M/Z: 240$
[M+H]⁺。

(3)(2)で得られるトランス-4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イルメチ
ル)シクロヘキサンカルボン酸メチル 2.04 g を参考例 113(4)と同様の方法
で処理することにより、トランス-4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イルメ
チル)シクロヘキサンカルボン酸 2.41 g を得た。ESI-MS $M/Z: 224$
[M-H]⁻。

参考例 144: トランス-4-[(N-アセチル-N-メチルアミノ)メチル]シ
クロヘキサンカルボン酸



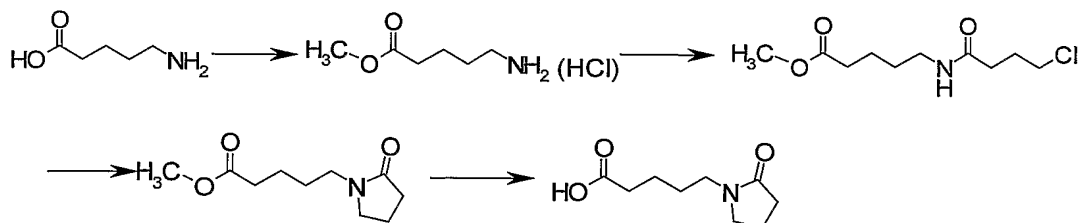
(1)参考例 121(1)で得られるトランス-4-(アミノメチル)シクロヘキサ
ンカルボン酸メチル・塩酸塩 5.86 g をクロロホルム 100 ml に溶解し、氷
冷下、トリエチルアミン 12 ml を加え、続いて塩化アセチル 2.69 g を滴下
した。室温にて 1 時間 40 分間攪拌した後、反応液に水を加えクロロホルムで抽
出した。有機層を 10% 塩酸、飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽
和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得
られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エ
チル=1/1 に続き、酢酸エチル)にて精製し、トランス-4-(アセチルアミノ
メチル)シクロヘキサンカルボン酸メチル 5.92 g を得た。APCI-MS M
/Z: 214 [M+H]⁺。

(2)(1)で得られるトランス-4-(アセチルアミノメチル)シクロヘキサンカ
ルボン酸メチル 4.32 g を N,N-ジメチルホルムアミド 50 ml に溶解し、氷

冷下、60%油性水素化ナトリウム1.00 g、ヨウ化メチル5.91 gおよびメタノール5滴を順次加えた。室温にて8時間攪拌した後、水素化ナトリウム430 mg、ヨウ化メチル1.5 mlおよびメタノール2滴を追加し、2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/2に続き、酢酸エチル)にて精製し、トランス-4-[(N-アセチル-N-メチルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボン酸メチル3.04 gを得た。APCI-MS M/Z:228 [M+H]⁺。

(3)(2)で得られるトランス-4-[(N-アセチル-N-メチルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボン酸メチル3.03 gを参考例113(4)と同様の方法で処理することにより、表題化合物2.67 gを得た。ESI-MS M/Z:212 [M-H]⁻。

参考例145:5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ペンタン酸



(1)5-アミノ吉草酸7.35 gをメタノール50 mlに溶解し、氷冷下、塩化チオニル4.9 mlを滴下後、反応液を室温に戻し17時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られる残渣をジエチルエーテルに懸濁後、析出物を濾取し、5-アミノ吉草酸メチル・塩酸塩9.93 gを得た。APCI-MS M/Z:132 [M+H]⁺。

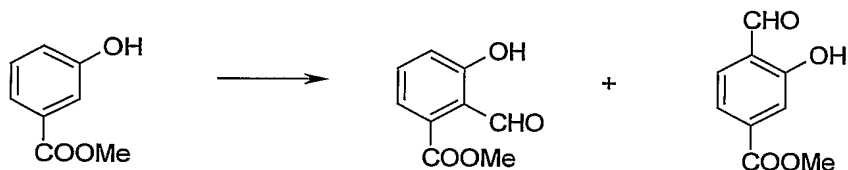
(2)(1)で得られる5-アミノ吉草酸メチル・塩酸塩1.68 gをクロロホルム20 mlに懸濁し、氷冷下、トリエチルアミン2.54 gを加えた後、4-クロロブチリルクロリド1.55 gを滴下した。反応液を室温に戻し2時間攪拌後、反応液に氷水を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を10%塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、5-(4-クロロブチルアミノ)ペンタン酸メチル2.3

4 gを得た。APCI-MS $M/Z: 236/238 [M+H]^+$ 。

(3)(2)で得られる5-(4-クロロブチルアミノ)ペンタン酸メチル2.33 gをN,N-ジメチルアセトアミド20 mlに溶解し、氷冷下、60%油性水素化ナトリウム0.47 gを少しずつ加えた。反応液を室温に戻し20時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルムに続き、クロロホルム/酢酸エチル=20/1)にて精製し、5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ペンタン酸メチル2.15 gを得た。APCI-MS $M/Z: 200 [M+H]^+$ 。

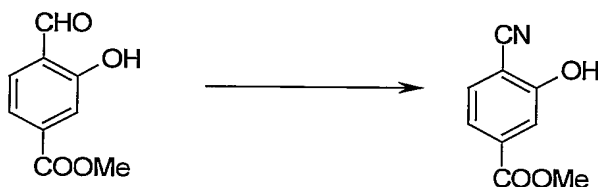
(4)(3)で得られる5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ペンタン酸メチル1.00 gをメタノール20 mlに溶解し、4規定水酸化ナトリウム水溶液2.5 mlを加えた後、反応液を室温に戻し18時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで洗浄し、2規定塩酸5.0 mlを加えた後、減圧下濃縮した。得られる残渣をクロロホルムで抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、表題化合物0.90 gを得た。ESI-MS $M/Z: 184 [M-H]^-$ 。

参考例146:2-ホルミルー3-ヒドロキシ安息香酸メチルおよび4-ホルミルー3-ヒドロキシ安息香酸メチル



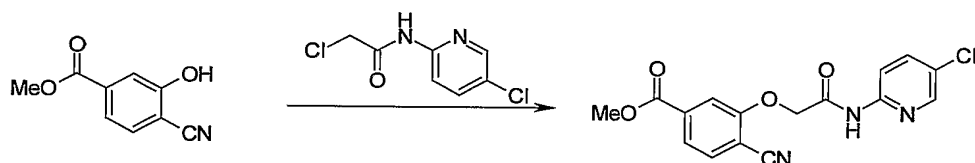
3-ヒドロキシ安息香酸メチル75.5 gをトリフルオロ酢酸2 Lに溶解し、室温にてヘキサメチレンテトラミン141.4 gを加え、3時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮して得られる残渣に水を加え、炭酸カリウムと炭酸水素ナトリウムで液性をpH 8とした後、水で希釈、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧下留去した。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=8/1に続き、5/1、さらに2/1)にて精製し、2-ホルミルー3-ヒドロキシ安息香酸メチル54.6 g (ESI-MS $m/z: 179 [M-H]^-$)、および4-ホルミルー3-ヒドロキシ安息香酸メチル4.4 g (ESI-MS $m/z: 179 [M-H]^-$)を得た。

参考例 1 4 7: 4-シアノー-3-ヒドロキシ安息香酸メチル



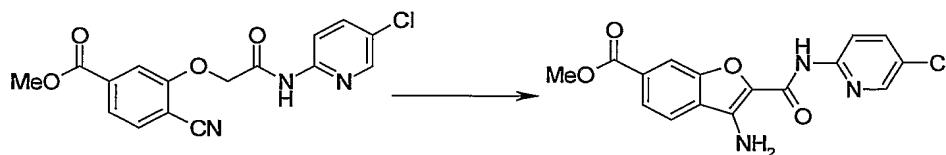
参考例 1 4 6 で得られる 4-ホルミル-3-ヒドロキシ安息香酸メチル 1.9 g をギ酸 50 ml に溶解し、塩化ヒドロキシアニモニウム 0.85 g およびギ酸ナトリウム 0.85 g を加え、14 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮後、水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥溶媒を減圧下留去した。得られる残渣をクロロホルム-ジイソプロピルエーテルに懸濁した後、析出物を濾取し、表題化合物 0.66 g を得た。さらに、濾液を減圧下濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3/2) にて精製し、表題化合物 1.08 g を得た。ESI-MS $M/Z: 176 [M-H]^-$ 。

参考例 1 4 8: 2-(2-シアノー-5-メトキシカルボニルフェノキシ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド



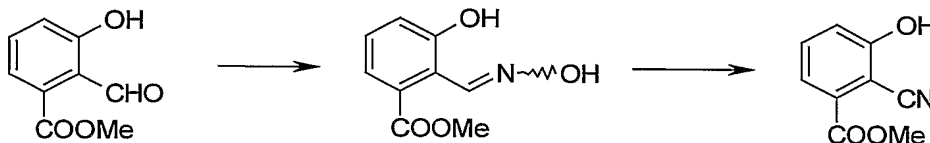
参考例 1 4 7 で得られる 4-シアノー-3-ヒドロキシ安息香酸メチル 655 mg をアセトン 20 ml に溶解し、参考例 20(1)で得られる 2-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド 897 mg、炭酸カリウム 773 mg、およびヨウ化ナトリウム 657 mg を加え、40 分間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮後、水を加え酢酸エチル-テトラヒドロフランで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣をクロロホルム-ジイソプロピルエーテルに懸濁した後、析出物を濾取し、表題化合物 1.16 g を得た。APCI-MS $M/Z: 346/348 [M+H]^+$ 。

参考例 149: 3-アミノ-6-メトキシカルボニル-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド



参考例 148 で得られる 2-(2-シアノ-5-メトキシカルボニルフェノキシ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド 1.03 g を N,N-ジメチルアセトアミド 10 ml に溶解し、炭酸ナトリウム 97 mg を加え、100℃ で 4 時間撹拌した。反応液を水 50 ml に注ぎ、析出物を濾取し、水およびエタノールで洗浄後乾燥して、表題化合物 839 mg を得た。APCI-MS M/Z: 346/348 [M+H]⁺。

10 参考例 150: 2-シアノ-3-ヒドロキシ安息香酸メチル

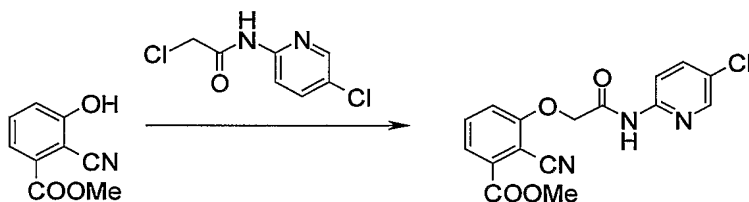


(1) 参考例 146 で得られる 2-ホルミル-3-ヒドロキシ安息香酸メチル 9.23 g をメタノール 150 ml に懸濁し、塩化ヒドロキシアンモニウム 3.56 g の水溶液 15 ml および酢酸ナトリウム 4.36 g の水溶液 15 ml を氷冷下に加えた。室温に昇温して 2 時間撹拌後、メタノールを減圧下留去、得られる残渣を水で希釈し、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、2-ヒドロキシイミノメチル-3-ヒドロキシ安息香酸メチル 9.89 g を得た。APCI-MS M/Z: 196 [M+H]⁺。

(2) (1) で得られる 2-ヒドロキシイミノメチル-3-ヒドロキシ安息香酸メチル 10.57 g をクロロホルム 100 ml に懸濁し、トリエチルアミン 19.35 g を氷冷下に加えた。得られる溶液へ、同温にて無水トリフルオロ酢酸 25.40 g を 30 分間かけて滴下した。室温にて 3 日間撹拌した後、反応液へ飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネ

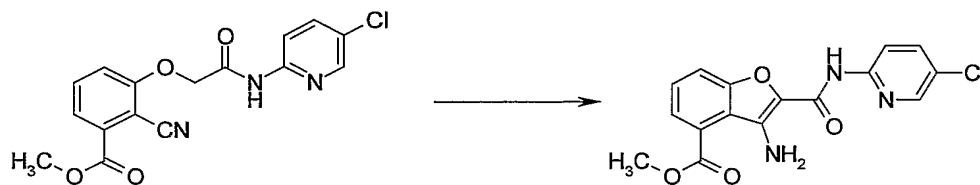
シウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られる残渣をメタノール 150 ml に溶解し、炭酸カリウム 15.6 g を加え、室温で 50 分間攪拌した。反応液を
 5 水で希釈し、濃塩酸で酸性とした後クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグ
 ネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られる残渣を酢酸エチル-ジイソプロピル
 エーテルに懸濁した。析出物を濾取し、表題化合物 8.71 g を得た。ESI-
 MS $M/Z: 176 [M-H]^-$ 。

参考例 151: 2-(2-シアノ-3-メトキシカルボニルフェノキシ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド



10 参考例 150 で得られる 2-シアノ-3-ヒドロキシ安息香酸メチル 1.70 g を参考例 148 と同様の方法で処理することにより、表題化合物 2.69 g を得た。APCI-MS $M/Z: 346/348 [M+H]^+$ 。

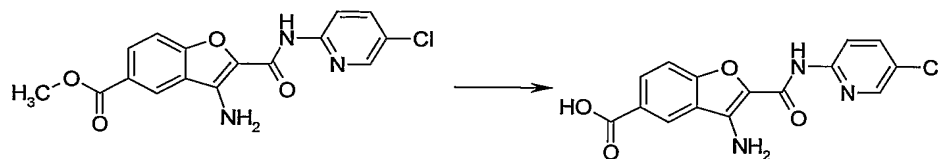
参考例 152: 3-アミノ-4-メトキシカルボニル-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド



15 参考例 151 で得られる 2-(2-シアノ-3-メトキシカルボニルフェノキシ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド 1.51 g を参考例 149 と同様の方法で処理することにより、表題化合物 335 mg を得た。APCI-MS $M/Z: 346/348 [M+H]^+$ 。

20 参考例 153: 3-アミノ-5-カルボキシ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド

237



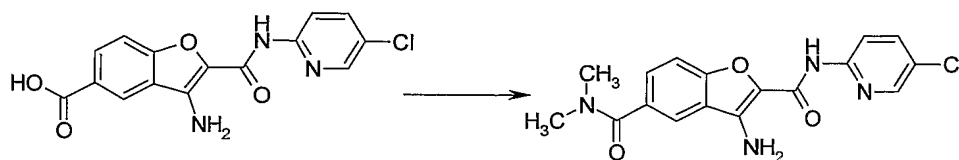
参考例 7 2 で得られる 3-アミノ-5-メトキシカルボニル-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド 2.01 g をテトラヒドロフラン 20 ml-メタノールに懸濁し、氷冷下、4 規定水酸化ナトリウム水溶液 5 ml を加え、反応液を室温にて 13 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を水で希釈後、氷冷下、10%塩酸を注ぎ pH を約 3 とした。析出物を濾取し、水およびエタノールにて順次洗浄後、乾燥し、表題化合物 1.87 g を得た。ESI-MS $M/Z: 330 [M-H]^-$ 。

参考例 154-155

参考例 149、あるいは参考例 152 で得られるエステルを参考例 153 と同様な方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

参考例番号	構造式	物理恒数等
154		ESI-MS $M/Z: 330/332 [M-H]^-$
155		ESI-MS $M/Z: 330/332 [M-H]^-$

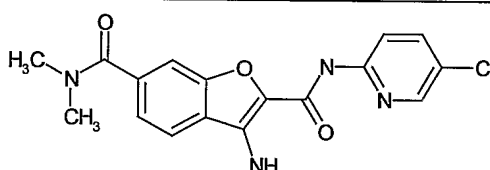
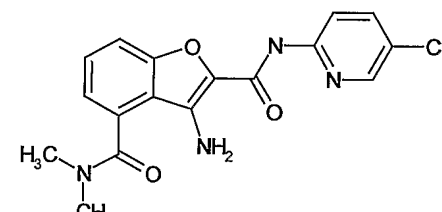
参考例 156: 3-アミノ-5-ジメチルアミノカルボニル-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキアミド



参考例 153 で得られる 3-アミノ-5-カルボキシ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキアミド 1.51 g をピリジン 15 ml に懸濁し、氷冷下、塩酸ジメチルアミン 0.77 g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1.37 g および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 1.79 g を順次加えた後、室温にて 14 時間撹拌した。反応液を水 100 ml で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ pH 8 ~ 9 とした。析出物を濾取し、水およびエタノールにて順次洗浄後、乾燥し、表題化合物 1.50 g を得た。APCI-MS M/Z: 359/361 [M+H]⁺。

参考例 157-158

参考例 154、あるいは参考例 155 で得られるカルボン酸化合物を参考例 156 と同様な方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

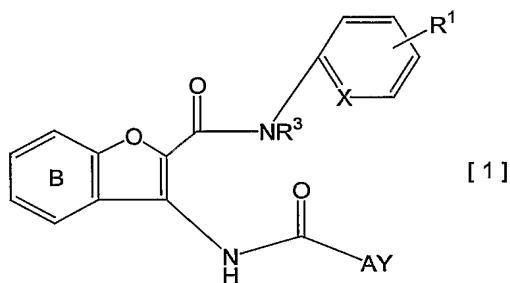
参考例番号	構造式	物理恒数等
157		APCI-MS M/Z: 359/361 [M+H] ⁺
158		APCI-MS M/Z: 359/361 [M+H] ⁺

産業上の利用の可能性

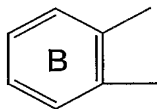
本発明の化合物[1]またはその薬理的に許容しうる塩は、低毒性で安全であり、優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用を有することから、血栓または塞栓により引き起こされる疾患の予防または治療剤として有用である。

請 求 の 範 囲

1. 一般式[1]:

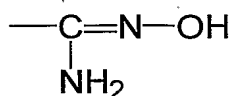


(式中、Xは式: $-N=$ または式: $-CH=$ で示される基を示す。Yは置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいシクロアルキル基または置換されていてもよい飽和異項環基を示す。Aは単結合手、鎖中若しくは鎖端に二重結合を有していてもよい炭素鎖または酸素原子を示す。R¹は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基、または低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基を示す。式:



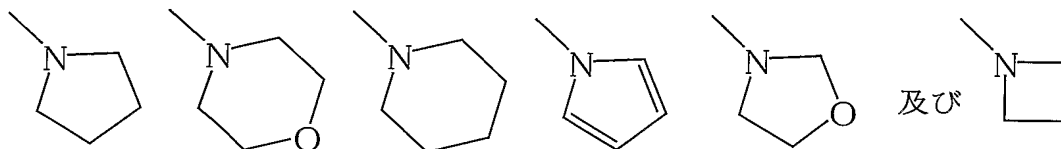
で表される環Bは、置換されていてもよいベンゼン環を示す。R³は水素原子または低級アルキル基を示す。)により表されるベンゾフラン誘導体またはその薬理的に許容しうる塩。

2. 環Bが、ハロゲン原子、置換されていてもよい低級アルキル基、水酸基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよい飽和異項環基で置換されたオキシ基、置換されたカルボニル基、置換されていてもよいアミノ基、ニトロ基、シアノ基、4,5-ジヒドロオキサゾリル基及び式:



から独立して選ばれる基で置換されていてもよいベンゼン環であり、Yにおける「置換されていてもよいシクロアルキル基」が、置換されていてもよいアミノ基、

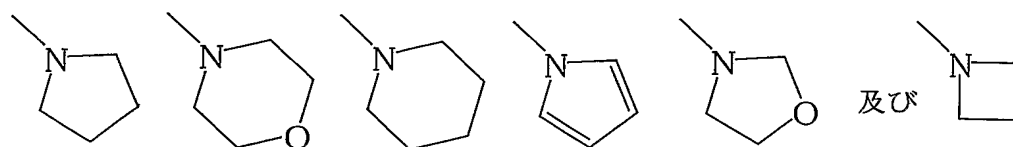
置換されていてもよい、式:



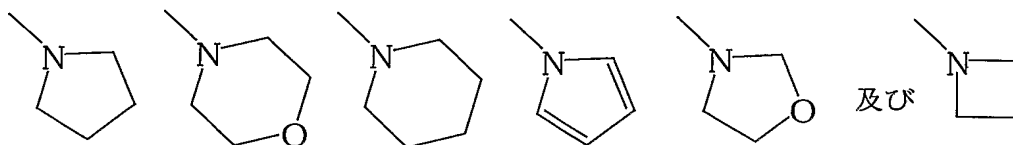
から選ばれる基、及び置換されていてもよい低級アルキル基から選ばれる基で置換されていてもよいシクロアルキル基である請求項1記載の化合物。

- 5 3. Yにおける「置換されていてもよい飽和異項環基」が、
 - (1)低級アルキル基、
 - (2)ピリジル基置換低級アルキル基、
 - (3)低級アルキル基置換ピペリジル基、
 - (4)ピペリジル基、
- 10 (5)低級アルコキシカルボニル基置換ピペリジル基、
 - (6)ピリジル基、ピリミジニル基、4,5-ジヒドロオキサゾリル基及びチアゾリル基から選ばれる不飽和異項環基、
 - (7)低級アルカノイル基、
 - (8)ジ低級アルキルアミノ基置換低級アルカノイル基、
- 15 (9)ピリジル基置換カルボニル基、
 - (10)低級アルキルスルホニル基、
 - (11)低級アルコキシカルボニル基、
 - (12)ジ低級アルキルアミノ基置換低級アルキル基、及び
 - (13)オキシ基、
- 20 から選ばれる基で置換されていてもよい飽和異項環基であり、
 Yにおける「置換されていてもよいアミノ基」が、
 - (1)低級アルキル基で置換されたピペリジル基、
 - (2)低級アルキル基、及び
 - (3)低級アルコキシカルボニル基、
- 25 から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基であり、
 Yにおけるシクロアルキル基上の置換基である「置換されていてもよいアミノ基」が、

- (1)低級アルキル基、
(2)シクロアルキル基、
(3)ヒドロキシ低級アルキル基、
(4)低級アルキル基で置換された1,3-ジオキサニル基、
5 (5)(a)低級アルキル基、(b)低級アルカノイル基、(c)低級アルキル基置換アミノ基で置換された低級アルカノイル基及び(d)低級アルコキシカルボニル基、から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基で置換された低級アルキル基、
(6)シアノ基置換低級アルキル基、
(7)低級アルコキシカルボニル基置換低級アルキル基、
10 (8)カルボキシル基置換低級アルキル基、
(9)低級アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基置換低級アルキル基、
(10)アリール基で置換された低級アルキル基、
(11)ピリジル基置換低級アルキル基、
(12)低級アルコキシカルボニル基、
15 (13)ジ低級アルキルアミノ基置換低級アルカノイル基、
(14)低級アルカノイル基、
(15)ピリミジニル基、
(16)モルホリニル基置換低級アルカノイル基、
(17)低級アルキルスルホニル基、
20 (18)低級アルキル基置換カルバモイル基、
(19)アリール基置換カルボニル基、
(20)低級アルコキシ基置換低級アルカノイル基、
(21)低級アルカノイルオキシ基置換低級アルカノイル基、
(22)ヒドロキシ基置換アリール基、及び
25 (23)ヒドロキシ低級アルカノイル基、
から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基であり、
Yにおけるシクロアルキル基上の置換基である「置換されていてもよい、式:



から選ばれる基」が、オキシ基で置換されていてもよい式:



- 5 から選ばれる基であり、
Yにおけるシクロアルキル基上の置換基である「置換されていてもよい低級アルキル基」が、
- (1) オキシピロリジニル基、
(2) オキシモルホリニル基、及び
- 10 (3) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルコキシカルボニル基、及び(c) 低級アルカノイル基、から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよい低級アルキル基であり、
環Bの置換基における「置換されていてもよい低級アルキル基」が、
- (1) 低級アルコキシカルボニル基、
- 15 (2) カルボキシル基、
(3) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルコキシ低級アルキル基、(c) ヒドロキシ低級アルキル基、及び(d) 低級アルコキシ基、から選ばれる基で置換されていてもよいカルバモイル基、
(4) モルホリニル基置換カルボニル基、
- 20 (5) ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピペリジルカルボニル基、
(6) ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピロリジニルカルボニル基、
(7) ヒドロキシ基置換ピペリジル基で置換されたカルボニル基、及び
(8) ヒドロキシル基、
から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基であり、
- 25 環Bの置換基における「置換されていてもよい低級アルコキシ基」が、

- (1)カルボキシシル基、
 (2)低級アルコキシカルボニル基、
 (3)低級アルコキシ基、
 (4)ヒドロキシシル基、
 5 (5)低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいアミノオキシ基、
 (6)低級アルコキシ基で置換された低級アルコキシ基、
 (7)モルホリニル基、ピペリジル基またはピロリジニル基で置換されたカルボニル基、
 (8)ヒドロキシピペリジル基置換カルボニル基、
 10 (9)ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピペリジルカルボニル基、
 (10)ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピロリジニルカルボニル基、
 (11)低級アルキルピペラジニル基置換カルボニル基、
 (12)(a)低級アルキル基、(b)低級アルコキシカルボニル基、及び(c)低級アルカノイル基、から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、
 15 (13)(a)低級アルキル基、(b)低級アルコキシ低級アルキル基、(c)ヒドロキシ低級アルキル基、及び(d)ジ低級アルキルアミノ基で置換された低級アルキル基、から選ばれる基で置換されていてもよいカルバモイル基、及び
 (14)式： —O—NH—C(=NH)NH_2 で示される基、
 から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基であり、
 20 環Bの置換基における「置換されていてもよい飽和異項環基で置換されたオキシ基」がアリール基で置換されていてもよい飽和異項環基で置換されたオキシ基であり、
 環Bの置換基における「置換されたカルボニル基」が、
 (1)低級アルコキシ基、
 25 (2)ヒドロキシシル基、
 (3)(a)低級アルキル基、(b)低級アルコキシ基、(c)低級アルコキシ低級アルキル基、(d)ヒドロキシ低級アルキル基、(e)低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基で置換された低級アルキル基、(f)アリール基で置換された低級アルキル基、及び(g)ピリジル基置換低級アルキル基、から選ばれる基で置換され

ていてもよいアミノ基、

(4)モルホリニル基、ピロリジニル基、ピペリジル基またはチオモルホリニル基、

(5)ヒドロキシピペリジル基、

(6)ヒドロキシ低級アルキル基置換ピペリジル基、

5 (7)ヒドロキシ低級アルキル基置換ピロリジニル基、及び

(8)低級アルキルピペラジニル基、

から選ばれる基で置換されたカルボニル基であり、

環Bの置換基における「置換されていてもよいアミノ基」が、

(1)低級アルキル基、

10 (2)低級アルコキシ低級アルキル基、

(3)ヒドロキシ低級アルキル基、

(4)低級アルカノイル基、

(5)低級アルコキシ低級アルカノイル基、

(6)ヒドロキシ低級アルカノイル基、

15 (7)低級アルカノイルオキシ基置換低級アルカノイル基、

(8)(a)低級アルキル基、及び(b)低級アルカノイル基、から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基で置換された低級アルカノイル基、

(9)低級アルコキシカルボニル基、

(10)アリアル基置換低級アルコキシカルボニル基、

20 (11)低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、

(12)低級アルキルスルホニル基、及び

(13)モルホリニル基置換低級アルキルスルホニル基、

から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基である請求項2記載の化合物。

4. 環Bが非置換ベンゼン環であり、Yが

25 (1)低級アルキル基、

(2)ピリジル基置換低級アルキル基、

(3)低級アルキル基置換ピペリジル基、

(4)ピペリジル基、

(5)低級アルコキシカルボニル基置換ピペリジル基、

(6)ピリジル基、ピリミジニル基、4,5-ジヒドロオキサゾリル基及びチアゾリル基から選ばれる不飽和異項環基、

(7)低級アルカノイル基、

(8)ジ低級アルキルアミノ基置換低級アルカノイル基、

5 (9)ピリジル基置換カルボニル基、

(10)低級アルキルスルホニル基、

(11)低級アルコキシカルボニル基、

(12)ジ低級アルキルアミノ基置換低級アルキル基、及び

(13)オキソ基、

10 から選ばれる基で置換されていてもよい飽和異項環基である請求項3記載の化合物。

5. 環Bが非置換ベンゼン環であり、Yが

(1)低級アルキル基で置換されたピペリジル基、

(2)低級アルキル基、及び

15 (3)低級アルコキシカルボニル基、

から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基である請求項3記載の化合物。

6. 環Bが非置換ベンゼン環であり、Yが

A)

(1)低級アルキル基、

20 (2)シクロアルキル基、

(3)ヒドロキシ低級アルキル基、

(4)低級アルキル基で置換された1,3-ジオキサニル基、

(5) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルカノイル基、(c) 低級アルキル基置換アミノ基で置換された低級アルカノイル基及び(d) 低級アルコキシカルボニル基、から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基で置換された低級アルキル基、

25 (6)シアノ基置換低級アルキル基、

(7)低級アルコキシカルボニル基置換低級アルキル基、

(8)カルボキシル基置換低級アルキル基、

(9)低級アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基置換低級アルキル基、

(10)アリール基で置換された低級アルキル基、

(11)ピリジル基置換低級アルキル基、

(12)低級アルコキシカルボニル基、

5 (13)ジ低級アルキルアミノ基置換低級アルカノイル基、

(14)低級アルカノイル基、

(15)ピリミジニル基、

(16)モルホリニル基置換低級アルカノイル基、

(17)低級アルキルスルホニル基、

10 (18)低級アルキル基置換カルバモイル基、

(19)アリール基置換カルボニル基、

(20)低級アルコキシ基置換低級アルカノイル基、

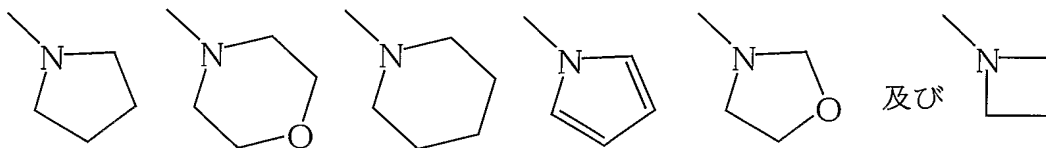
(21)低級アルカノイルオキシ基置換低級アルカノイル基、

(22)ヒドロキシ基置換アリール基、及び

15 (23)ヒドロキシ低級アルカノイル基、

から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、

B)オキソ基で置換されていてもよい、式:



から選ばれる基、または

20 C)

(1)オキソピロリジニル基、

(2) オキソモルホリニル基、及び

(3)(a)低級アルキル基、(b)低級アルコキシカルボニル基、及び(c)低級アルカノイル基、から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよい低級アルキル基、

25

で置換されていてもよいシクロアルキル基である請求項3記載の化合物。

7. 環Bが

(1)低級アルコキシカルボニル基、

(2)カルボキシル基、

(3)(a)低級アルキル基、(b)低級アルコキシ低級アルキル基、(c)ヒドロキシ低級アルキル基、及び(d)低級アルコキシ基、から選ばれる基で置換されていてもよいカルバモイル基、

(4)モルホリニル基置換カルボニル基、

(5)ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピペリジルカルボニル基、

(6)ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピロリジニルカルボニル基、

(7)ヒドロキシル基置換ピペリジル基で置換されたカルボニル基、及び

(8)ヒドロキシル基、

から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基で置換されたベンゼン環であり、Yが

(1)低級アルキル基、

(2)ピリジル基置換低級アルキル基、

(3)低級アルキル基置換ピペリジル基、

(4)ピペリジル基、

(5)低級アルコキシカルボニル基置換ピペリジル基、

(6)ピリジル基、ピリミジニル基、4,5-ジヒドロオキサゾリル基及びチアゾリル基から選ばれる不飽和異項環基、

(7)低級アルカノイル基、

(8)ジ低級アルキルアミノ基置換低級アルカノイル基、

(9)ピリジル基置換カルボニル基、

(10)低級アルキルスルホニル基、

(11)低級アルコキシカルボニル基、

(12)ジ低級アルキルアミノ基置換低級アルキル基、及び

(13)オキソ基、

から選ばれる基で置換されていてもよい飽和異項環基である請求項3記載の化合物。

8. 環Bが

(1)低級アルコキシカルボニル基、
(2)カルボキシル基、
(3)(a)低級アルキル基、(b)低級アルコキシ低級アルキル基、(c)ヒドロキシ低級アルキル基、及び(d)低級アルコキシ基、から選ばれる基で置換されていても
5 よいカルバモイル基、

(4)モルホリニル基置換カルボニル基、
(5)ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピペリジルカルボニル基、
(6)ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピロリジニルカルボニル基、
(7)ヒドロキシル基置換ピペリジル基で置換されたカルボニル基、及び

10 (8)ヒドロキシル基、
から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基で置換されたベンゼン環
であり、Yが

(1)低級アルキル基で置換されたピペリジル基、
(2)低級アルキル基、及び

15 (3)低級アルコキシカルボニル基、
から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基である請求項3記載の化合物。

9. 環Bが

(1)低級アルコキシカルボニル基、
(2)カルボキシル基、

20 (3)(a)低級アルキル基、(b)低級アルコキシ低級アルキル基、(c)ヒドロキシ低級アルキル基、及び(d)低級アルコキシ基、から選ばれる基で置換されていても
よいカルバモイル基、

(4)モルホリニル基置換カルボニル基、
(5)ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピペリジルカルボニル基、
25 (6)ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピロリジニルカルボニル基、
(7)ヒドロキシル基置換ピペリジル基で置換されたカルボニル基、及び
(8)ヒドロキシル基、

から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基で置換されたベンゼン環
であり、Yが

A)

(1)低級アルキル基、

(2)シクロアルキル基、

(3)ヒドロキシ低級アルキル基、

5 (4)低級アルキル基で置換された1,3-ジオキサニル基、

(5)(a)低級アルキル基、(b)低級アルカノイル基、(c)低級アルキル基置換アミノ基で置換された低級アルカノイル基及び(d)低級アルコキシカルボニル基、から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基で置換された低級アルキル基、

(6)シアノ基置換低級アルキル基、

10 (7)低級アルコキシカルボニル基置換低級アルキル基、

(8)カルボキシル基置換低級アルキル基、

(9)低級アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基置換低級アルキル基、

(10)アリール基で置換された低級アルキル基、

(11)ピリジル基置換低級アルキル基、

15 (12)低級アルコキシカルボニル基、

(13)ジ低級アルキルアミノ基置換低級アルカノイル基、

(14)低級アルカノイル基、

(15)ピリミジニル基、

(16)モルホリニル基置換低級アルカノイル基、

20 (17)低級アルキルスルホニル基、

(18)低級アルキル基置換カルバモイル基、

(19)アリール基置換カルボニル基、

(20)低級アルコキシ基置換低級アルカノイル基、

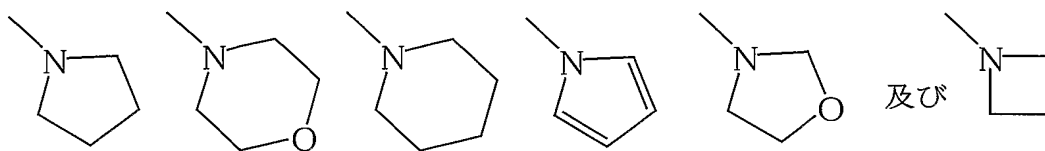
(21)低級アルカノイルオキシ基置換低級アルカノイル基、

25 (22)ヒドロキシ基置換アリール基、及び

(23)ヒドロキシ低級アルカノイル基、

から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、

B)オキソ基で置換されていてもよい、式:



から選ばれる基、または

C)

(1)オキソピロリジニル基、

5 (2) オキソモルホリニル基、及び

(3)(a)低級アルキル基、(b)低級アルコキシカルボニル基、及び(c)低級アルカノイル基、から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよい低級アルキル基、

で置換されていてもよいシクロアルキル基である請求項3記載の化合物。

10 10. 環Bが

(1)カルボキシル基、

(2)低級アルコキシカルボニル基、

(3)低級アルコキシ基、

(4)ヒドロキシル基、

15 (5)低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいアミノオキシ基、

(6)低級アルコキシ基で置換された低級アルコキシ基、

(7)モルホリニル基、ピペリジル基またはピロリジニル基で置換されたカルボニル基、

(8)ヒドロキシピペリジル基置換カルボニル基、

20 (9)ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピペリジルカルボニル基、

(10)ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピロリジニルカルボニル基、

(11)低級アルキルピペラジニル基置換カルボニル基、

(12)(a)低級アルキル基、(b)低級アルコキシカルボニル基、及び(c)低級アルカノイル基、から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、

25 (13)(a)低級アルキル基、(b)低級アルコキシ低級アルキル基、(c)ヒドロキシル基で置換された低級アルキル基、及び(d)ジ低級アルキルアミノ基で置換された低級アルキル基、から選ばれる基で置換されていてもよいカルバモイル基、及

び

(14)式： —O—NH—C(=NH)NH_2 で示される基、

から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基で置換されたベンゼン環であり、Yが

5 (1)低級アルキル基、

(2)ピリジル基置換低級アルキル基、

(3)低級アルキル基置換ピペリジル基、

(4)ピペリジル基、

(5)低級アルコキシカルボニル基置換ピペリジル基、

10 (6)ピリジル基、ピリミジニル基、4,5-ジヒドロオキサゾリル基及びチアゾリル基から選ばれる不飽和異項環基、

(7)低級アルカノイル基、

(8)ジ低級アルキルアミノ基置換低級アルカノイル基、

(9)ピリジル基置換カルボニル基、

15 (10)低級アルキルスルホニル基、

(11)低級アルコキシカルボニル基、

(12)ジ低級アルキルアミノ基置換低級アルキル基、及び

(13)オキシ基、

から選ばれる基で置換されていてもよい飽和異項環基である請求項3記載の化合物。

20

11. 環Bが

(1)カルボキシル基、

(2)低級アルコキシカルボニル基、

(3)低級アルコキシ基、

25 (4)ヒドロキシル基、

(5)低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいアミノオキシ基、

(6)低級アルコキシ基で置換された低級アルコキシ基、

(7)モルホリニル基、ピペリジル基またはピロリジニル基で置換されたカルボニル基、

(8)ヒドロキシピペリジル基置換カルボニル基、

(9)ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピペリジルカルボニル基、

(10)ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピロリジニルカルボニル基、

(11)低級アルキルピペラジニル基置換カルボニル基、

5 (12)(a)低級アルキル基、(b)低級アルコキシカルボニル基、及び(c)低級アルカノイル基、から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、

(13)(a)低級アルキル基、(b)低級アルコキシ低級アルキル基、(c)ヒドロキシ
ル基で置換された低級アルキル基、及び(d)ジ低級アルキルアミノ基で置換され
た低級アルキル基、から選ばれる基で置換されていてもよいカルバモイル基、及
び

(14)式： —O—NH—C(=NH)NH_2 で示される基、

から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基で置換されたベンゼン
環であり、Yが

(1)低級アルキル基で置換されたピペリジル基、

15 (2)低級アルキル基、及び

(3)低級アルコキシカルボニル基、

から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基である請求項3記載の化合物。

12. 環Bが

(1)カルボキシル基、

20 (2)低級アルコキシカルボニル基、

(3)低級アルコキシ基、

(4)ヒドロキシル基、

(5)低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいアミノオキシ基、

(6)低級アルコキシ基で置換された低級アルコキシ基、

25 (7)モルホリニル基、ピペリジル基またはピロリジニル基で置換されたカルボニ
ル基、

(8)ヒドロキシピペリジル基置換カルボニル基、

(9)ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピペリジルカルボニル基、

(10)ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピロリジニルカルボニル基、

(1 1)低級アルキルピペラジニル基置換カルボニル基、

(1 2)(a)低級アルキル基、(b)低級アルコキシカルボニル基、及び(c)低級アルカノイル基、から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、

5 (1 3)(a)低級アルキル基、(b)低級アルコキシ低級アルキル基、(c)ヒドロキシ
ル基で置換された低級アルキル基、及び(d)ジ低級アルキルアミノ基で置換され
た低級アルキル基、から選ばれる基で置換されていてもよいカルバモイル基、及
び

(1 4)式： —O—NH—C(=NH)NH_2 で示される基、

10 から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基で置換されたベンゼン
環であり、Yが

A)

(1)低級アルキル基、

(2)シクロアルキル基、

(3)ヒドロキシ低級アルキル基、

15 (4)低級アルキル基で置換された1,3-ジオキサニル基、

(5)(a)低級アルキル基、(b)低級アルカノイル基、(c)低級アルキル基置換アミ
ノ基で置換された低級アルカノイル基及び(d)低級アルコキシカルボニル基、か
ら選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基で置換された低級アルキル基、

(6)シアノ基置換低級アルキル基、

20 (7)低級アルコキシカルボニル基置換低級アルキル基、

(8)カルボキシル基置換低級アルキル基、

(9)低級アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基置換低級アルキル基、

(1 0)アリール基で置換された低級アルキル基、

(1 1)ピリジル基置換低級アルキル基、

25 (1 2)低級アルコキシカルボニル基、

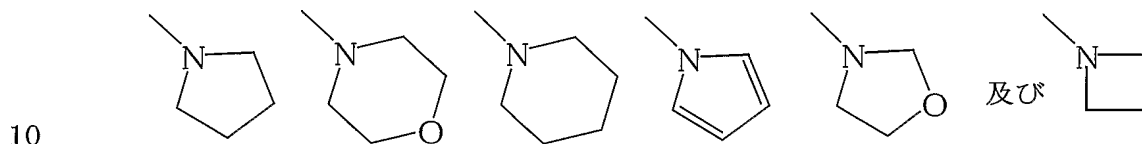
(1 3)ジ低級アルキルアミノ基置換低級アルカノイル基、

(1 4)低級アルカノイル基、

(1 5)ピリミジニル基、

(1 6)モルホリニル基置換低級アルカノイル基、

- (17)低級アルキルスルホニル基、
 (18)低級アルキル基置換カルバモイル基、
 (19)アリール基置換カルボニル基、
 (20)低級アルコキシ基置換低級アルカノイル基、
 5 (21)低級アルカノイルオキシ基置換低級アルカノイル基、
 (22)ヒドロキシ基置換アリール基、及び
 (23)ヒドロキシ低級アルカノイル基、
 から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、
 B)オキソ基で置換されていてもよい、式：



から選ばれる基、または

C)

- (1)オキソピロリジニル基、
 (2)オキソモルホリニル基、及び
 15 (3)(a)低級アルキル基、(b)低級アルコキシカルボニル基、及び(c)低級アルカ
 ノイル基、から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基で置換されていても
 よい低級アルキル基、
 で置換されていてもよいシクロアルキル基である請求項3記載の化合物。

13. 環Bが、

- 20 (1)低級アルコキシ基、
 (2)ヒドロキシル基、
 (3)(a)低級アルキル基、(b)低級アルコキシ基、(c)低級アルコキシ低級アルキ
 ル基、(d)ヒドロキシ低級アルキル基、(e)低級アルキル基で置換されていても
 よいアミノ基で置換された低級アルキル基、(f)アリール基で置換された低級ア
 25 ルキル基、及び(g)ピリジル基置換低級アルキル基、から選ばれる基で置換され
 ていてもよいアミノ基、
 (4)モルホリニル基、ピロリジニル基、ピペリジル基またはチオモルホリニル基、

- (5)ヒドロキシピペリジル基、
- (6)ヒドロキシ低級アルキル基置換ピペリジル基、
- (7)ヒドロキシ低級アルキル基置換ピロリジニル基、及び
- (8)低級アルキルピペラジニル基、

5 から選ばれる基で置換されたカルボニル基で置換されたベンゼン環であり、Yが

- (1)低級アルキル基、
- (2)ピリジル基置換低級アルキル基、
- (3)低級アルキル基置換ピペリジル基、
- (4)ピペリジル基、

10 (5)低級アルコキシカルボニル基置換ピペリジル基、

- (6)ピリジル基、ピリミジニル基、4,5-ジヒドロオキサゾリル基及びチアゾリル基から選ばれる不飽和異項環基、
- (7)低級アルカノイル基、

(8)ジ低級アルキルアミノ基置換低級アルカノイル基、

15 (9)ピリジル基置換カルボニル基、

(10)低級アルキルスルホニル基、

(11)低級アルコキシカルボニル基、

(12)ジ低級アルキルアミノ基置換低級アルキル基、及び

(13)オキソ基、

20 から選ばれる基で置換されていてもよい飽和異項環基である請求項3記載の化合物。

14. 環Bが、

(1)低級アルコキシ基、

(2)ヒドロキシル基、

25 (3)(a)低級アルキル基、(b)低級アルコキシ基、(c)低級アルコキシ低級アルキル基、(d)ヒドロキシ低級アルキル基、(e)低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基で置換された低級アルキル基、(f)アリール基で置換された低級アルキル基、及び(g)ピリジル基置換低級アルキル基、から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、

(4)モルホリニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基またはチオモルホリニル基、

(5)ヒドロキシピペリジル基、

(6)ヒドロキシ低級アルキル基置換ピペリジル基、

5 (7)ヒドロキシ低級アルキル基置換ピロリジニル基、及び

(8)低級アルキルピペラジニル基、

から選ばれる基で置換されたカルボニル基で置換されたベンゼン環であり、Yが

(1)低級アルキル基で置換されたピペリジル基、

(2)低級アルキル基、及び

10 (3)低級アルコキシカルボニル基、

から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基である請求項3記載の化合物。

15 環Bが、

(1)低級アルコキシ基、

(2)ヒドロキシル基、

15 (3)(a)低級アルキル基、(b)低級アルコキシ基、(c)低級アルコキシ低級アルキル基、(d)ヒドロキシ低級アルキル基、(e)低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基で置換された低級アルキル基、(f)アリール基で置換された低級アルキル基、及び(g)ピリジル基置換低級アルキル基、から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、

20 (4)モルホリニル基、ピロリジニル基、ピペリジル基またはチオモルホリニル基、

(5)ヒドロキシピペリジル基、

(6)ヒドロキシ低級アルキル基置換ピペリジル基、

(7)ヒドロキシ低級アルキル基置換ピロリジニル基、及び

(8)低級アルキルピペラジニル基、

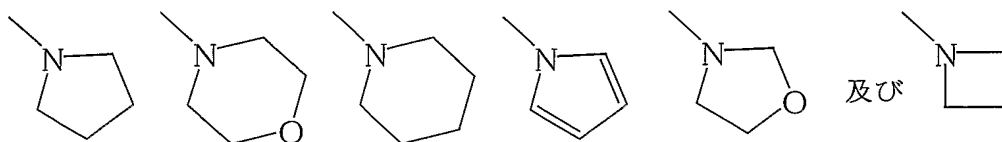
25 から選ばれる基で置換されたカルボニル基で置換されたベンゼン環であり、YがA)

(1)低級アルキル基、

(2)シクロアルキル基、

(3)ヒドロキシ低級アルキル基、

- (4)低級アルキル基で置換された1,3-ジオキサニル基、
- (5)(a)低級アルキル基、(b)低級アルカノイル基、(c)低級アルキル基置換アミノ基で置換された低級アルカノイル基及び(d)低級アルコキシカルボニル基、から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基で置換された低級アルキル基、
- 5 (6)シアノ基置換低級アルキル基、
- (7)低級アルコキシカルボニル基置換低級アルキル基、
- (8)カルボキシル基置換低級アルキル基、
- (9)低級アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基置換低級アルキル基、
- (10)アリール基で置換された低級アルキル基、
- 10 (11)ピリジル基置換低級アルキル基、
- (12)低級アルコキシカルボニル基、
- (13)ジ低級アルキルアミノ基置換低級アルカノイル基、
- (14)低級アルカノイル基、
- (15)ピリミジニル基、
- 15 (16)モルホリニル基置換低級アルカノイル基、
- (17)低級アルキルスルホニル基、
- (18)低級アルキル基置換カルバモイル基、
- (19)アリール基置換カルボニル基、
- (20)低級アルコキシ基置換低級アルカノイル基、
- 20 (21)低級アルカノイルオキシ基置換低級アルカノイル基、
- (22)ヒドロキシ基置換アリール基、及び
- (23)ヒドロキシ低級アルカノイル基、
- から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、
- B)オキソ基で置換されていてもよい、式:



から選ばれる基、または

C)

(1)オキシピロリジニル基、

(2) オキシモルホリニル基、及び

(3)(a)低級アルキル基、(b)低級アルコキシカルボニル基、及び(c)低級アルカノイル基、から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基

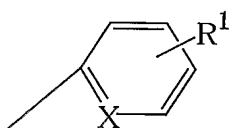
5 から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基、
で置換されていてもよいシクロアルキル基である請求項3記載の化合物。

16. 飽和異項環基が、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より独立して選択されたヘテロ原子を1～4個有する4～7員の飽和複素環式基である請求項1、2、3、4、7、10及び13のいずれか1項に記載の化合物。

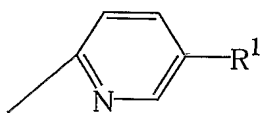
10 17. 飽和異項環基が、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモピペラジニル、ホモピペリジル、ピロリジニル、オキサゾリジニルまたは1,3-ジオキサニルである請求項1、2、3、4、7、10及び13のいずれか1項に記載の化合物。

18.

15 式:

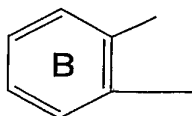


が

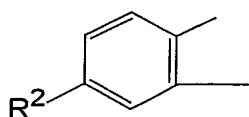


であり、

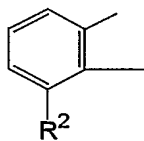
20 式:



が



または



であり、

R^1 がハロゲン原子または低級アルキル基であり、 R^2 が

- 5 A)水素原子、
- B)(1)低級アルコキシカルボニル基、
- (2)カルボキシル基、
- (3)(a)低級アルキル基、(b)低級アルコキシ低級アルキル基、(c)ヒドロキシ低級アルキル基、及び(d)低級アルコキシ基、から選ばれる基で置換されていても
- 10 よいカルバモイル基、
- (4)モルホリニル基置換カルボニル基、
- (5)ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピペリジルカルボニル基、
- (6)ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピロリジニルカルボニル基、
- (7)ヒドロキシル基置換ピペリジル基で置換されたカルボニル基、及び
- 15 (8)ヒドロキシル基、
- から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基、
- C)(1)カルボキシル基、
- (2)低級アルコキシカルボニル基、
- (3)低級アルコキシ基、
- 20 (4)ヒドロキシル基、
- (5)低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいアミノオキシ基、
- (6)低級アルコキシ基で置換された低級アルコキシ基、
- (7)モルホリニル基、ピペリジル基またはピロリジニル基で置換されたカルボニル基、
- 25 (8)ヒドロキシピペリジル基置換カルボニル基、
- (9)ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピペリジルカルボニル基、
- (10)ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピロリジニルカルボニル基、

(1 1)低級アルキルピペラジニル基置換カルボニル基、

(1 2)(a)低級アルキル基、(b)低級アルコキシカルボニル基、及び(c)低級アルカノイル基、から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、

5 (1 3)(a)低級アルキル基、(b)低級アルコキシ低級アルキル基、(c)ヒドロキシ低級アルキル基、及び(d)ジ低級アルキルアミノ基で置換された低級アルキル基、から選ばれる基で置換されていてもよいカルバモイル基、及び

(1 4)式： —O—NH—C(=NH)NH_2 で示される基、

から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、または

D)(1)低級アルコキシ基、

10 (2)ヒドロキシル基、

(3)(a)低級アルキル基、(b)低級アルコキシ基、(c)低級アルコキシ低級アルキル基、(d)ヒドロキシ低級アルキル基、(e)低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基で置換された低級アルキル基、(f)アリール基で置換された低級アルキル基、及び(g)ピリジル基置換低級アルキル基、から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、

15 (4)モルホリニル基、ピロリジニル基、ピペリジル基またはチオモルホリニル基、

(5)ヒドロキシピペリジル基、

(6)ヒドロキシ低級アルキル基置換ピペリジル基、

(7)ヒドロキシ低級アルキル基置換ピロリジニル基、及び

20 (8)低級アルキルピペラジニル基、

から選ばれる基で置換されたカルボニル基、

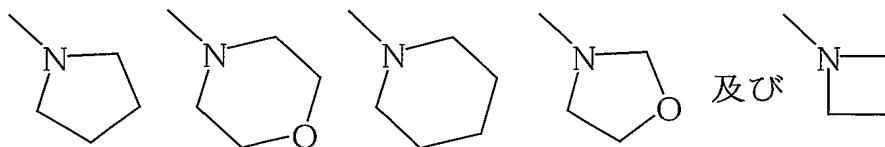
であり、Aが単結合手であり、R³が水素原子である請求項3記載の化合物。

1 9. Yが、

(1)低級アルキル基で置換されたピペリジル基、

25 (2)(a)低級アルキル基、(b)低級アルコキシカルボニル基及び(c)低級アルカノイル基から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基で置換されたシクロアルキル基、

(3)オキシ基で置換されていてもよい式：



から選ばれる基で置換されたシクロアルキル基、

(4)(a) 低級アルカノイル基及び (b) 低級アルコキシカルボニル基から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基で置換された低級アルキル基置換アミノ

5 基で置換されたシクロアルキル基及び

(5) 低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基で置換された低級アルキル基で置換されたシクロアルキル基

から選ばれる基であり、

R^2 が

10 (1) 水素原子、

(2) シアノ基、

(3) 低級アルキルで置換されていてもよいアミノ基、

(4) 水酸基、

(5) 低級アルコキシ基、

15 (6) 低級アルコキシ基で置換された低級アルコキシ基、

(7) ヒドロキシル基で置換された低級アルコキシ基、

(8) 低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基で置換された低級アルコキシ基、

(9) 低級アルコキシカルボニル基、

20 (10) カルボキシル基、

(11)(a) 低級アルキル基及び (b) ヒドロキシ低級アルキル基、から選ばれる基で置換されていてもよいアミノカルボニル基、

(12) モルホリニルカルボニル基、ピロリジニルカルボニル基、ピペリジルカルボニル基またはチオモルホリニルカルボニル基、

25 (13) ヒドロキシ低級アルキルで置換されたピペリジルカルボニル基またはヒドロキシ低級アルキルで置換されたピロリジニルカルボニル基、

(14) 低級アルキル基、

(15)低級アルコキシカルボニル基で置換された低級アルキル基、

(16)カルボキシ低級アルキル基、

(17)(a)低級アルキル基及び(b)ヒドロキシ低級アルキル基、から選ばれる基で置換されていてもよいカルバモイル基で置換された低級アルキル基、

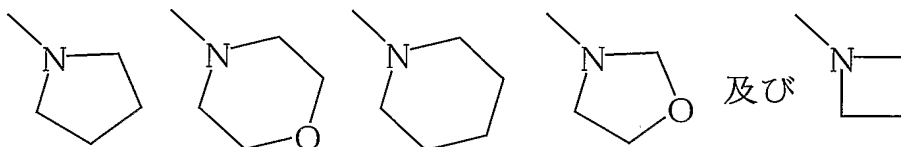
5 (18)モルホリニルカルボニル基置換低級アルキル基

(19)ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピペリジルカルボニル基置換低級アルキル基またはヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピロリジニルカルボニル基置換低級アルキル基、及び

(20) ヒドロキシ低級アルキル

10 から選ばれる基である請求項18記載の化合物。

20. Yが、オキソ基で置換されていてもよい式:



から選ばれる基で置換されたシクロアルキル基または、(a)低級アルキル及び

(b)低級アルカノイルから選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基で置換されたシクロアルキル基

15

であり、 R^2 が

(1)水素原子、

(2)(a)低級アルキル基及び(b)低級アルコキシ低級アルキル基から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基置換カルボニル基、

20

(3)低級アルコキシカルボニル基、

(4)モルホリニルカルボニル基、ピロリジニルカルボニル基、ピペリジルカルボニル基またはチオモルホリニルカルボニル基、

(5)低級アルキル基置換カルバモイル基で置換された低級アルキル基、

(6)カルボキシ低級アルキル基、

25

(7)モルホリニルカルボニル基置換低級アルキル基、及び

(8)ヒドロキシ低級アルキル基

から選ばれる基である請求項18記載の化合物。

21. Yが、

オキソピロリジニル基で置換されたシクロアルキル基、オキソモルホリニル基で置換されたシクロアルキル基または

(a)低級アルキル基及び(b)低級アルカノイル基、から選ばれる基で置換されて

5 いてもよいアミノ基で置換されたシクロアルキル基

R²が、

(1)水素原子、

(2)ヒドロキシ低級アルキル基、

(3)カルボキシ低級アルキル基

10 (4)低級アルコキシ基置換低級アルコキシ基または

(5)(a)低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基及び(b)モルホリニル基、から選ばれる基で置換されたカルボニル基、

から選ばれる基である請求項18記載の化合物。

22. Yが、

15 (1)炭素数1～3の低級アルキル基置換アミノ基で置換されたシクロアルキル基

(2)炭素数1～2の低級アルカノイル基置換アミノ基で置換されたシクロアルキル基

(3)オキソ基で置換されていてもよいピロリジン-1-イルで置換されたシクロアルキル基

20 (4)オキソ基で置換されていてもよいピペリジン-1-イルで置換されたシクロアルキル基

(5)オキソ基で置換されていてもよいモルホリン-4-イルで置換されたシクロアルキル基

25 (6)炭素数1～3の低級アルキル基置換アミノ基で置換された低級アルキル基で置換されたシクロアルキル基または

(7)炭素数1～2の低級アルカノイル基置換アミノ基で置換された低級アルキル基で置換されたシクロアルキル基

から選ばれる基である請求項18記載の化合物。

23. トランス-5-ジメチルアミノカルボニル-3-[4-(N-ホルミル-N

ーメチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]ーNー(5ークロロピリジンー2ーイル)ベンゾフランー2ーカルボキサミド;

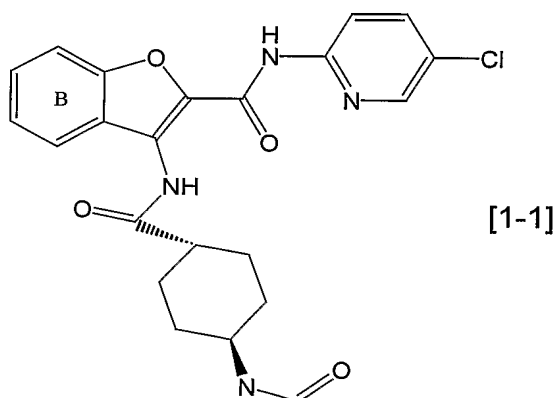
トランスー3ー[4ー(NーアセチルーNーメチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]ー5ー(2ーヒドロキシエチル)ーNー(5ークロロピリジンー2ーイル)ベンゾフランー2ーカルボキサミド;

トランスー5ー(モルホリンー4ーイルカルボニル)ー3ー[4ー(2ーオキソーピロリジンー1ーイル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]ーNー(5ークロロピリジンー2ーイル)ベンゾフランー2ーカルボキサミド;

トランスー3ー(4ージメチルアミノシクロヘキシルカルボニルアミノ)ーNー(5ークロロピリジンー2ーイル)ベンゾフランー2ーカルボキサミド

またはその薬理学的に許容し得る塩。

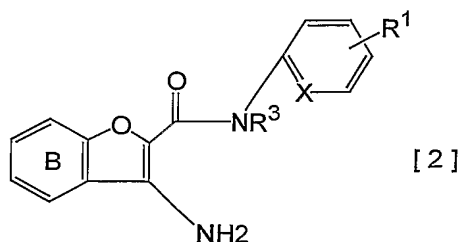
24. 一般式[1ー1]:



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される部分構造を有するベンゾフラン誘導体またはその薬理的に許容しうる塩。

25. 一般式[2]:



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示されるベンゾフラン誘導体またはその塩。

26. 請求項1～24のいずれか1項に記載の化合物またはその薬理学的に許容し得る塩を有効成分として含有する医薬組成物。

5 27. 請求項1～24のいずれか1項に記載の化合物またはその薬理学的に許容し得る塩の有効量を血栓症の患者に投与する血栓症の治療方法。

28. 請求項1～24のいずれか1項に記載の化合物またはその薬理学的に許容し得る塩の血栓症の患者の治療への使用。

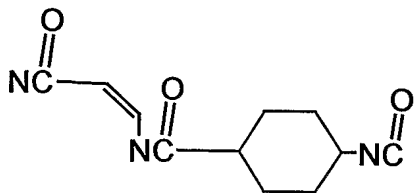
10 29. 分布容積が0.1～3.0 L/kgで、FXa阻害作用(IC_{50})が100 nM以下のFXa阻害剤を有効成分とする、実質的にリン脂質症を示さない血栓症治療薬。

30. 分布容積が0.1～3.0 L/kg以下で、FXa阻害作用(IC_{50})が100 nM以下のFXa阻害剤を有効成分とする、実質的に肝毒性を示さない血栓症治療薬。

15 31. 分布容積が0.1～3.0 L/kgで、FXa阻害作用(IC_{50})が100 nM以下のFXa阻害剤を有効成分とする、実質的にリン脂質症を示さない経口用血栓症治療薬。

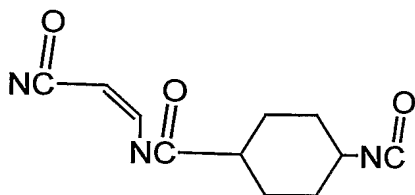
32. 分布容積が0.1～3.0 L/kg以下で、FXa阻害作用(IC_{50})が100 nM以下のFXa阻害剤を有効成分とする、実質的に肝毒性を示さない経口用血栓症治療薬。

20 33. 式:



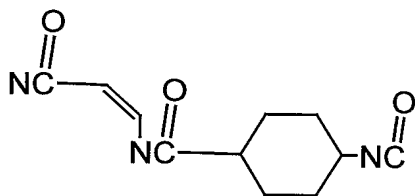
の部分構造を有し、分布容積が0.1～3.0 L/kgで、FXa阻害作用(IC_{50})が100 nM以下のFXa阻害剤を有効成分とする、実質的にリン脂質症を示さない血栓症治療薬。

25 34. 式:



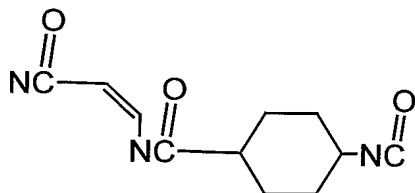
の部分構造を有し、分布容積が0.1～3.0 L/kgで、FXa阻害作用(IC₅₀)が100 nM以下のFXa阻害剤を有効成分とする、実質的に肝毒性を示さない血栓症治療薬。

5 35. 式:



の部分構造を有し、分布容積が0.1～3.0 L/kgで、FXa阻害作用(IC₅₀)が100 nM以下のFXa阻害剤を有効成分とする、実質的にリン脂質症を示さない経口用血栓症治療薬。

10 36. 式:



の部分構造を有し、分布容積が0.1～3.0 L/kgで、FXa阻害作用(IC₅₀)が100 nM以下のFXa阻害剤を有効成分とする、実質的に肝毒性を示さない経口用血栓症治療薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/03807

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D307/85, 405/12, 405/14, 413/14, 417/14, A61K31/343,
31/443, 31/4525, 31/4545, 31/496, 31/506, 31/4439, 31/5377,
31/551, A61P7/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D307/85, 405/12, 405/14, 413/14, 417/14, A61K31/343,
31/443, 31/4525, 31/4545, 31/496, 31/506, 31/4439, 31/5377,
31/551

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Viti, Giovanni; Giannotti, Danilo; Nannicini, Rossano; Ricci, Renzo; Pestellini, Vittorio, Synthesis of new arylbenzofu rodiazepin-6-ones, Journal of Heterocyclic Chemistry, (1990), 27(5), 1369-75	25
A	WO 00/39118 A (ELI LILLY AND CO.), 06 July, 2000 (06.07.00), Full text & JP 2002-533454 A	1-26, 29-36

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
06 May, 2003 (06.05.03)

Date of mailing of the international search report
20 May, 2003 (20.05.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/03807

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 27 and 28
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 27 and 28 pertain to a method for treatment of the human body by therapy.
2. ☒ Claims Nos.: 24 and 29-36
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
(See extra sheet)
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The technical feature of the subject matters of claims 1-26 resides in a compound having a specific chemical structure, whereas the technical feature of the subject matters of claims 29-36 resides in an active ingredient for medicines which has a chemical structure different from that chemical structure or has a specific property. Consequently, between the two groups of subject matters, there is no technical relationship involving one or more identical or corresponding special technical features. It cannot be said that the two groups are linked so as to form a single general inventive concept.

Therefore, this international application does not comply with the requirement of unity of invention.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/03807

Continuation of Box No.I-2 of continuation of first sheet(1)

The term "has a partial structure" or "having a partial structure" used in claims 24 and 33-36 is unclear as to what structure is implied, even when the statements in the description are investigated. The term hence makes the scope of the claimed compounds and medicines unclear. There also is a statement in claims 29-36 in which an active ingredient for medicines is expressed in terms of distribution volume or FXa inhibitory activity (IC_{50}). However, such statement is unclear as to what structure is specifically implied and what structure is not. The statement hence makes the scope of the claimed medicines unclear.

Consequently, claims 24 and 29-36 and the description do not comply with the given requirements to such a degree that a meaningful international search can be made.

In this international search report, a search was hence made for compounds specified in the description through prior art documents.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D307/85, 405/12, 405/14, 413/14, 417/14, A61K31/343, 31/443, 31/4525, 31/4545, 31/496, 31/506, 31/4439, 31/5377, 31/551, A61P7/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D307/85, 405/12, 405/14, 413/14, 417/14, A61K31/343, 31/443, 31/4525, 31/4545, 31/496, 31/506, 31/4439, 31/5377, 31/551

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Viti, Giovanni; Giannotti, Danilo; Nannicini, Rossano; Ricci, Renzo; Pestellini, Vittorio, Synthesis of new arylbenzofurodiazepin-6-ones, Journal of Heterocyclic Chemistry (1990), 27(5), 1369-75	25
A	WO 00/39118 A (ELI LILLY AND COMPANY) 2000.07.06, 文献全体 & JP 2002-533454 A	1-26, 29-36

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06.05.03

国際調査報告の発送日

20.05.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一



4P

8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 27, 28 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲27, 28の発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。

2. ☒ 請求の範囲 24, 29-36 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

別紙参照

3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるときこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1-26の発明の技術的特徴は、特定の化学構造を有する化合物にあるのに対し、同29-36の発明の技術的特徴は、上記化学構造とは別異の化学構造又は特定の性質を有する医薬の有効成分にある。してみると、両者の間には、一又は二以上の同一又は対応する特別な技術的特徴を含む技術的な関係があるとはいえず、両者が単一の一般的発明概念を形成するように連関しているものとはいえない。
したがって、この国際出願は、発明の単一性の要件を満たしていない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

第 I 欄の 2. について

請求の範囲 24, 33-36 に記載された「部分構造を有し」や「部分構造を有する」なる文言は、明細書の記載を検討しても、いかなる構造のものまでを包含するものなのか明確であるとはいえないから、本願発明化合物及び医薬の範囲を不明確にするものである。また、請求の範囲 29-36 には、分布容積や F X a 阻害作用 (I C₅₀) で医薬の有効成分を表現しようとする記載があるが、このような記載は、具体的にいかなる構造のものを含み、又、含まないか明確であるとはいえないから、本願発明医薬の範囲を不明確にするものである。

したがって、請求の範囲 24, 29-36 及び明細書は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

そこで、この国際調査報告では、明細書に具体的に記載された化合物に基づいて先行技術文献調査を行った。